UNIVERSITE DE MOSTAGANEM
Département de médecine

UNIVERSITE
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Cours CYTOLOGIE 1 er Année Médecine

cours:

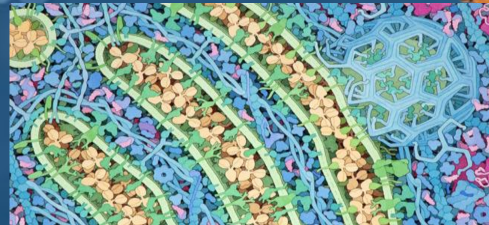
Les Organites intracellulaires

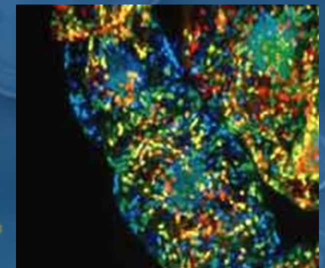
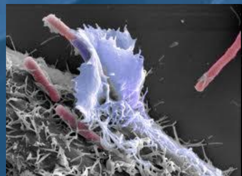
Le système Endomembranaire

M. BENTAHAR M-C
Physiopathologie cellulaire, biotherapies & innovation diagnostique

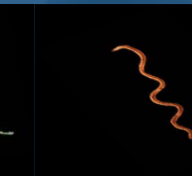
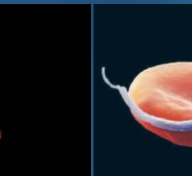
Agenda

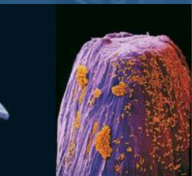
- Introduction
- SEM
- Golgi
- Réticulum endoplasmique (REG REL)
- Enveloppe nucléaire
- Endosomes

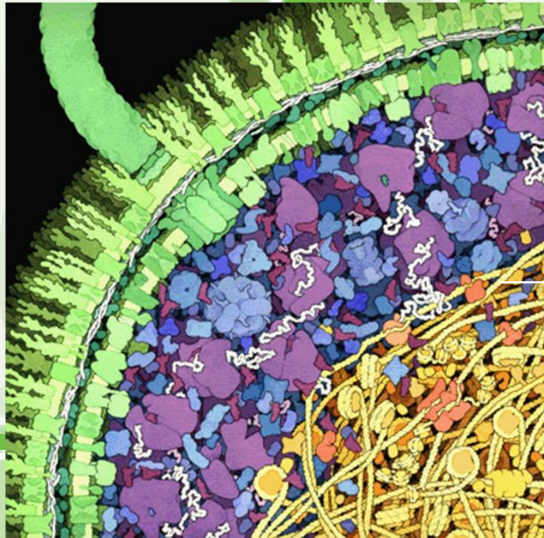




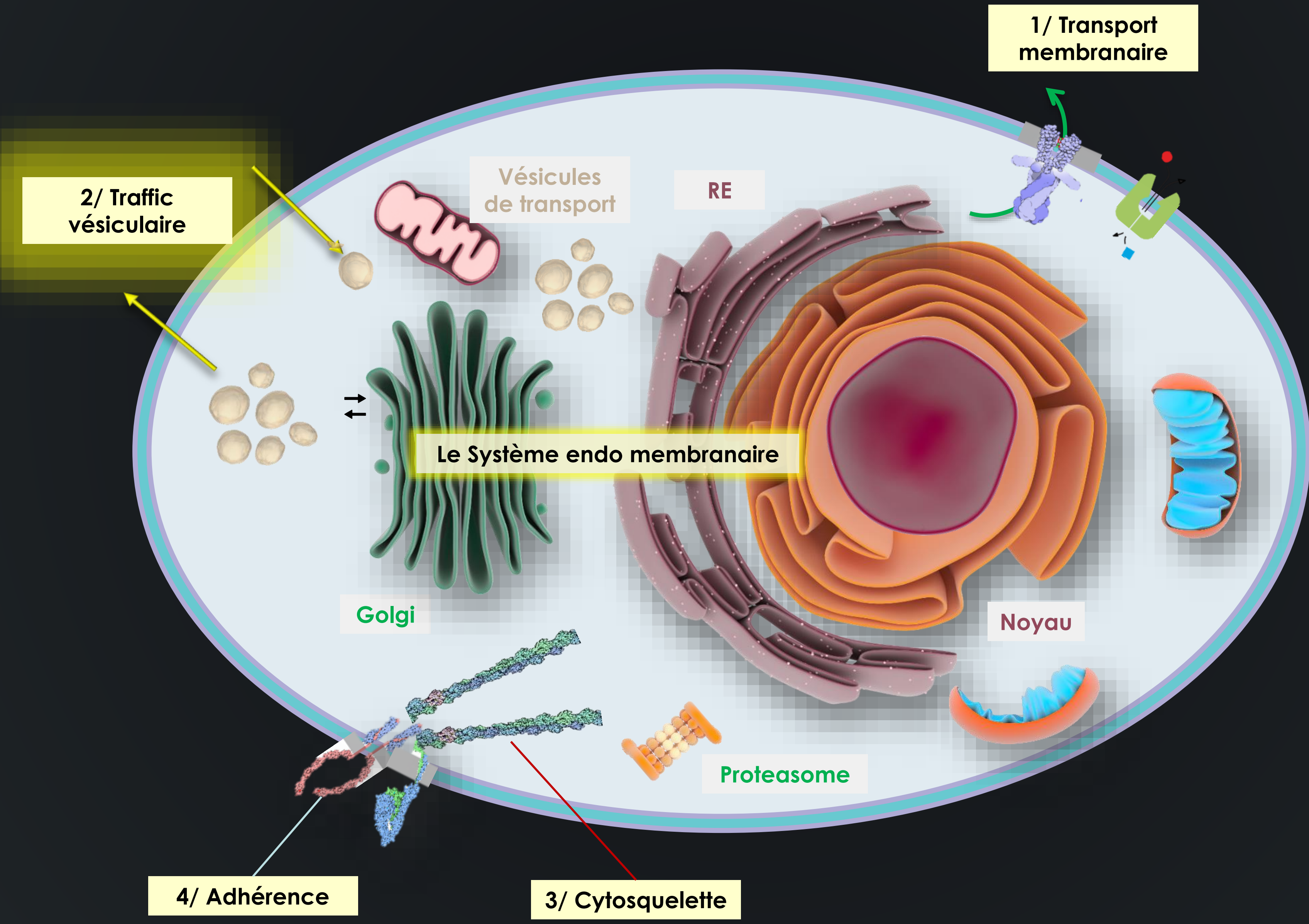




1

intro

Comment les cellules se défendent-elles contre les agressions physiques, comment se déplacent-elles, comment se contractent-elles?



Les Organites cellulaires sur les voies clés de la dynamique cellulaire.

Biosynthèse

Biosynthèse

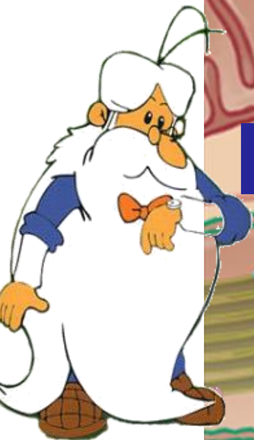
Import protéines

Transport vésiculaire

dégradation

Voie sécrétoire

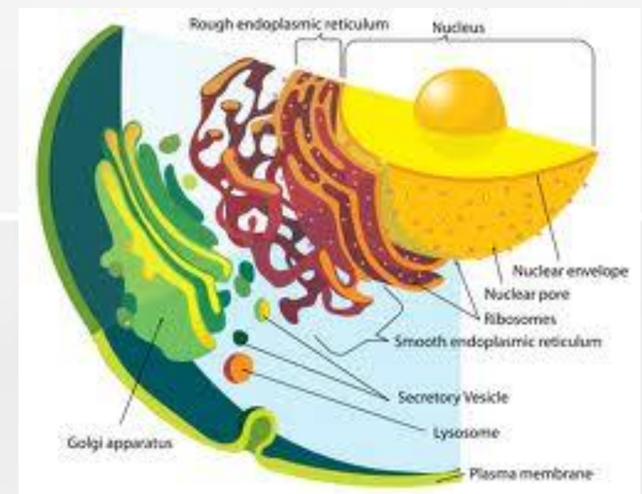
Energie / apoptose



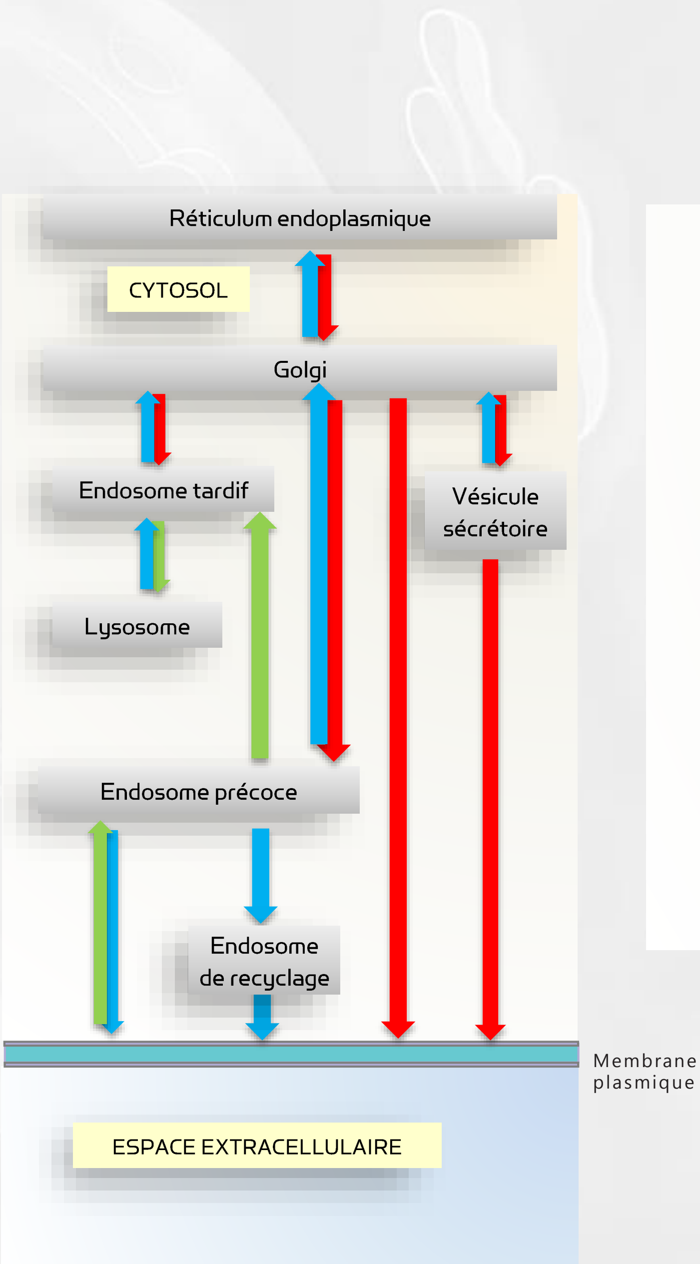
Le Système Endomembranaire

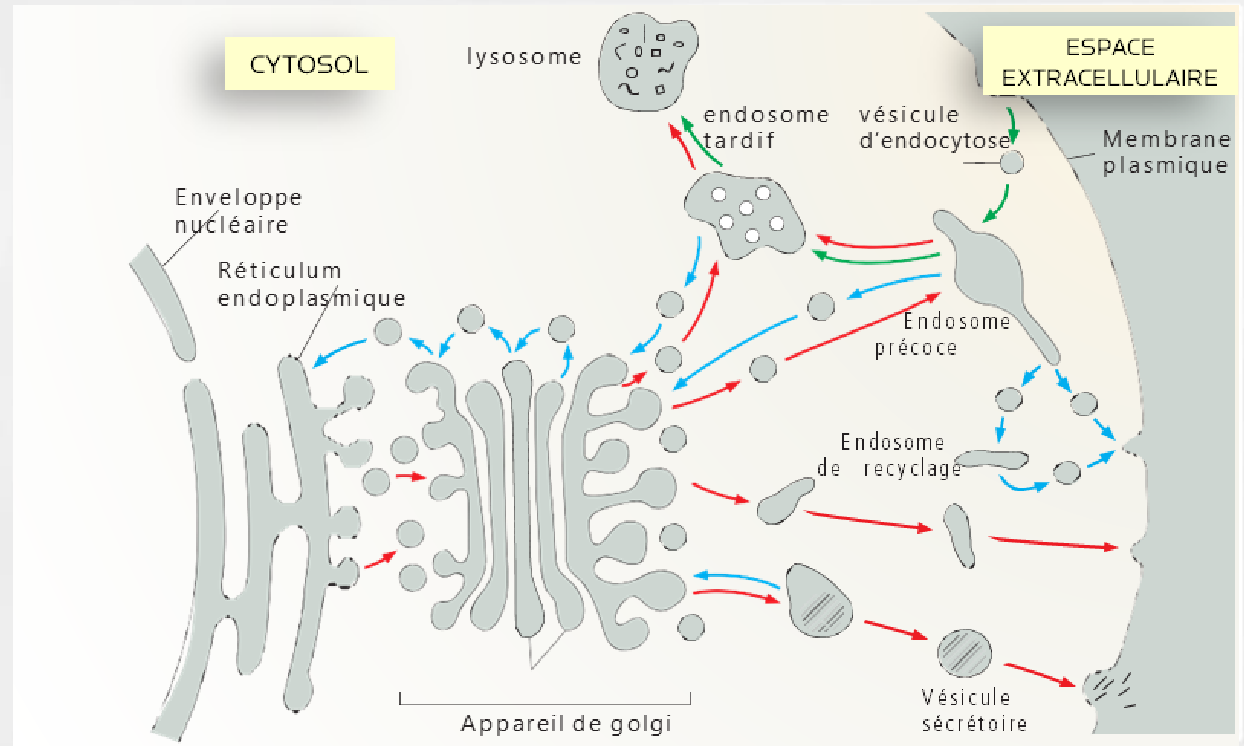
- le système endomembranaire ou **SMI** (système membranaire intracellulaire), correspond à tous les éléments qui sont entourés d'une membrane, à l'intérieur de la cellule **eucaryote**.
- Ensemble de compartiments intracellulaires communicants **entre eux et avec** la membrane plasmique
- La membrane d'enveloppe de ces compartiments correspond à la membrane plasmique, et la lumière au milieu extracellulaire





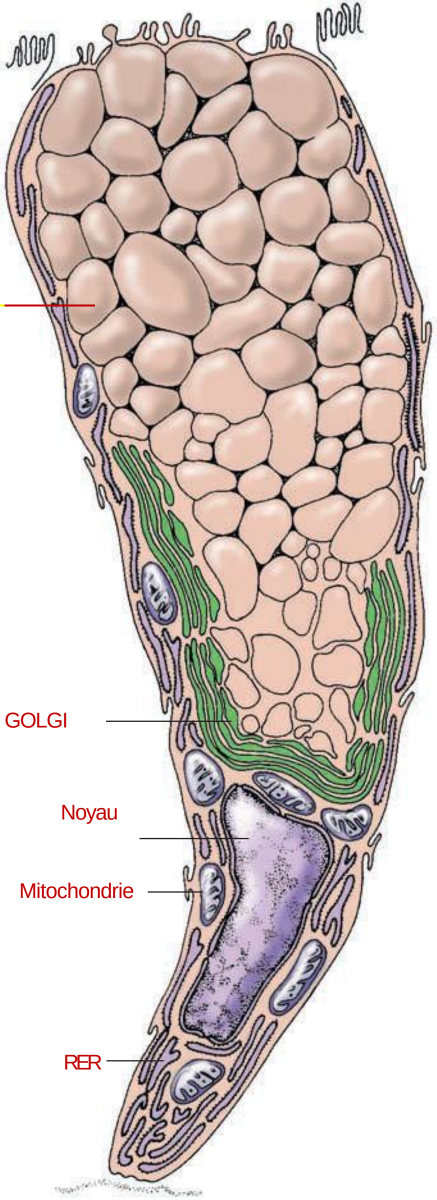
Le Système Endomembranaire



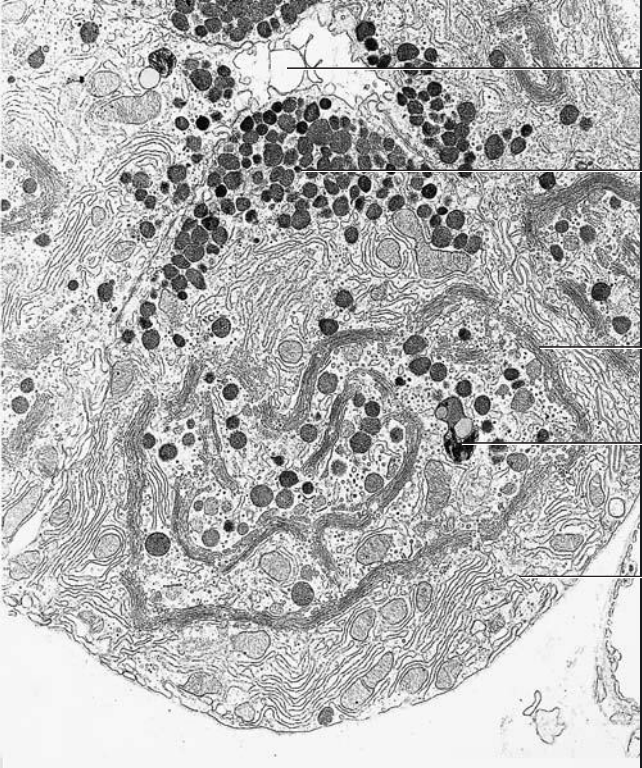


Comment les cellules se défendent-elles contre les agressions physiques, comment se déplacent-elles, comment se contractent-elles?

Granules
Mucigenes



(a) Cellule sécrétrice de mucus , deu colon de rat



Canule

Granules
sécrétoires

GOLGI

Lysosome

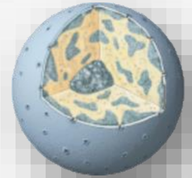
RER

(b) Cellule sécrétrice au Microscope électronique par transmission

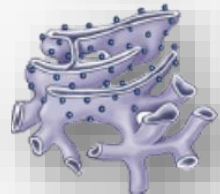
A: FROM MARIAN NEUTRA AND C. P. LEBLOND, J CELL BIOL. 30:119, 1966;
B: FROM ALAIN RAMBOURG AND YVES CLERMONT, EUR. J CELL BIOL. 51:196, 1990.)

Compartiments du systéme endomembraire

tous les éléments du SMI participent au trafic vésiculaire intracellulaire, et donc on peut dire qu'ils forment un ensemble cohésif à ce niveau



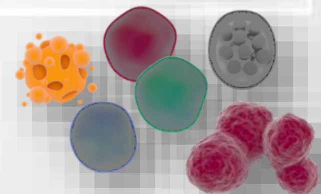
- Enveloppe nucléaire



- Réticulum endoplasmique (lisse et rugueux)



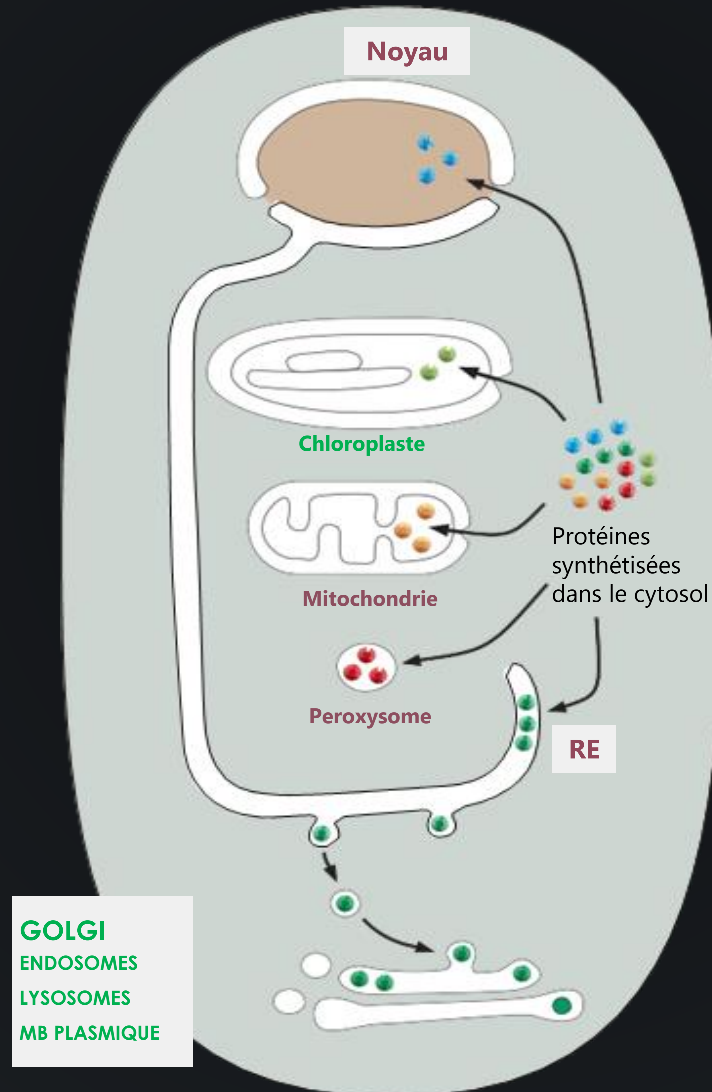
- Appareil de Golgi



- Endosomes, lysosomes et cavéosomes

Attention ! Les mitochondries et les péroxysomes ne font pas partie du système endomembranaire.

Le transport cellulaire au cœur de différentes régions



1/ Transport par des à travers les pores nucléaires

2/ Transport à travers les membranes

3/ Transport par des vésicules

Relation entre ces compartiments :

Le système endomembranaire est **quantitativement important dans la cellule.**

Ex : Dans les hépatocytes, il occupe 17 % du volume et ses membranes représentent 58 % de la surface des membranes totales.



Remarque :

– La lumière des compartiments du système endomembranaire est **l'équivalent du milieu extracellulaire.**

– Leur **membrane est l'équivalent de la membrane plasmique. La composition lipidique peut sensiblement changer.**

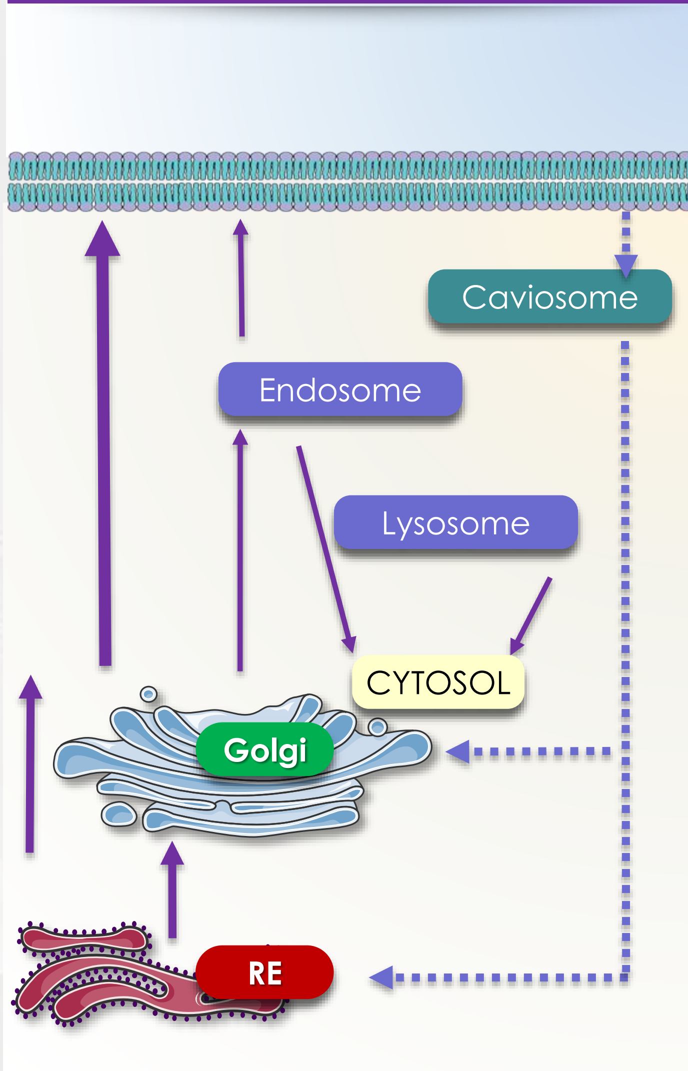
Le compartiment endosomale est un carrefour:

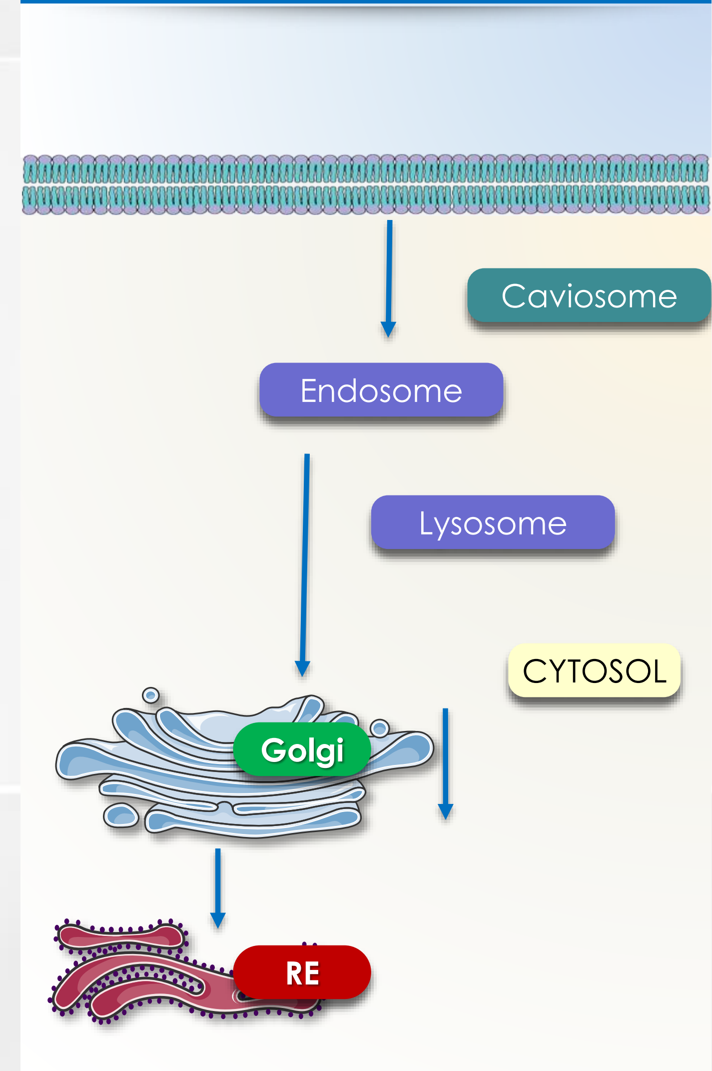
Il est en lien avec:

- La membrane plasmique (**endosomes de recyclage**) et le milieu extracellulaire.
- Le Golgi (RTG : le Réseau du Trans-Golgi)
- Le cytosol (**via des perméases**)
- Les lysosomes.

➔ **Existence d'un flux vectoriel entre les différents composants**

Les flux:


FLUX VECTORIEL PERMANENT
Caviosome
Endosome
Lysosome
CYTOSOL
Golgi
RE


FLUX RÉTROGRADE
Caviosome
Endosome
Lysosome
CYTOSOL
Golgi
RE



2

L’appareil de Golgi

: un centre d’expédition et de réception

Première réprésentation par Golgi lui-même de l'appareil réticulaire interne dans le soma d'une cellule de Purkinje du cervelet en 1898



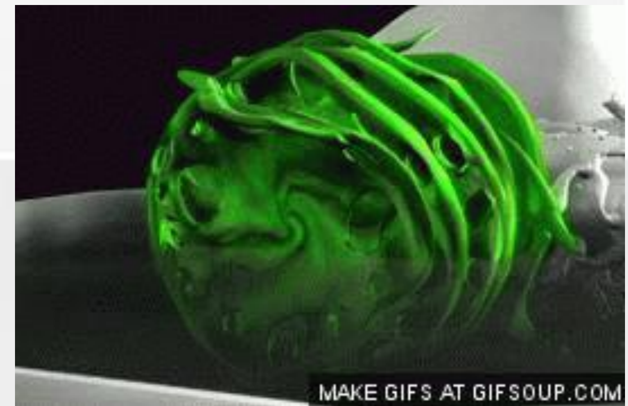
Structure décrite par Camillo Golgi en 1898

Prof.r Camillo Golgi

Golgi:

L'appareil de Golgi est formé par l'empilement de saccules membraneux et aplatis qui **ne sont pas reliés en réseau**, contrairement aux citernes du RE.

Il **reçoit** les vésicules de transport provenant du RE, **modifie** les matières qu'elles contiennent et les **emmagasin**e en attendant leur **exportation** vers la membrane plasmique ou vers d'autres organites.

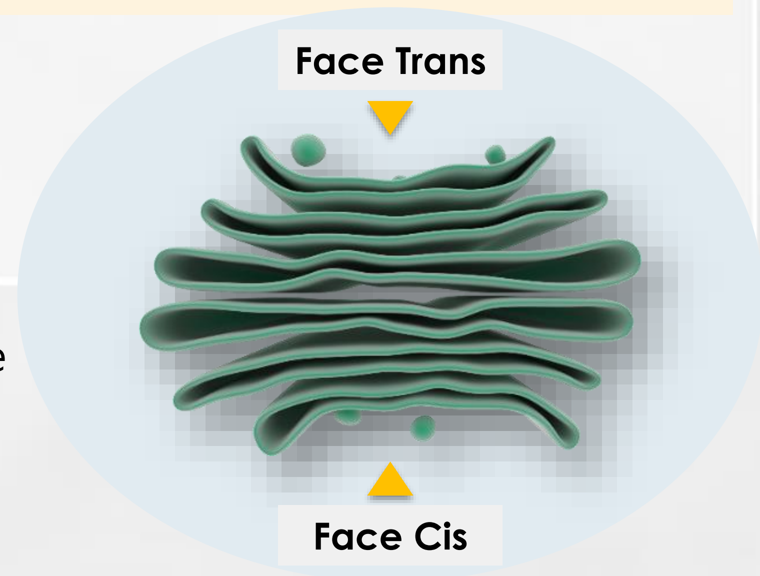


Les constituant de Golgi:

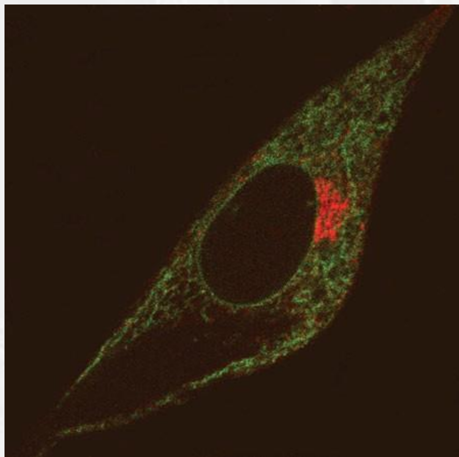
L'appareil de Golgi est un organite cellulaire polymorphe constitué d'un ou plusieurs **dictyosomes** (en général : un seul dictyosome dans les cellules animales, et plusieurs dizaines dans les cellules végétales).

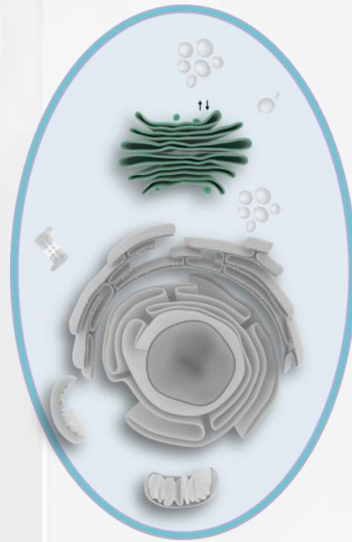
Un **dictyosome** est un ensemble de vésicules et de saccules aplatis organisés comme une « pile d'assiettes ».

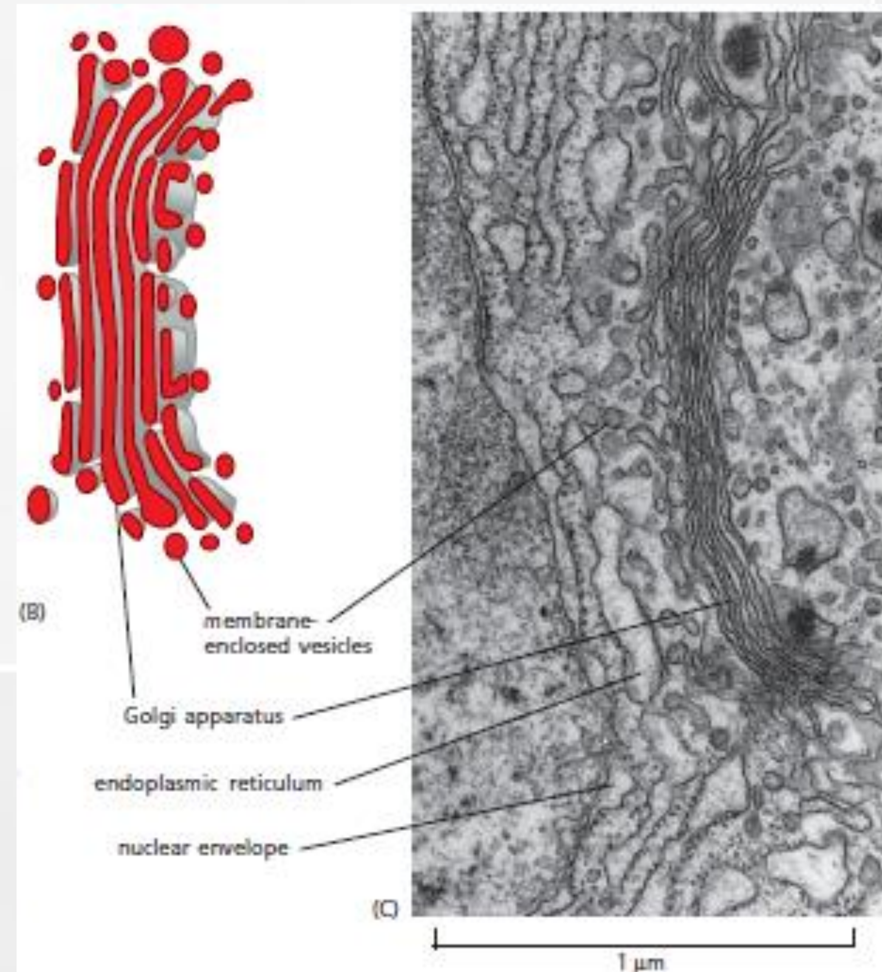
Chaque **dictyosome** est entouré de vésicules qui assurent la **communication** entre ses différents saccules et aussi entre l'appareil de Golgi et le reste du système endomembranaire (SEM) ou la membrane plasmique



localisation







•L'appareil de Golgi est proche du noyau et des centrioles (péri-nucléaire)

•De taille variable, fonction de transfert, de tri, et de synthèse de glycoprotéines et sphingo

Morphologie:

L'appareil de Golgi présente une polarité structurale et fonctionnelle :
il comporte une face ***cis***, qui reçoit les vésicules de transport, et une face ***trans***, qui libère des vésicules de sécrétion.

Selon le modèle de maturation des saccules, ceux-ci subissent eux-mêmes une maturation et se déplacent de la face *cis* à la face *trans* tout en transportant avec eux leurs charges de protéines.
De plus, certaines vésicules recyclent des enzymes qui ont été apportées plus loin par les citernes en mouvement, les ramenant vers des citernes de Golgi moins matures où leur action est requise .

Structure

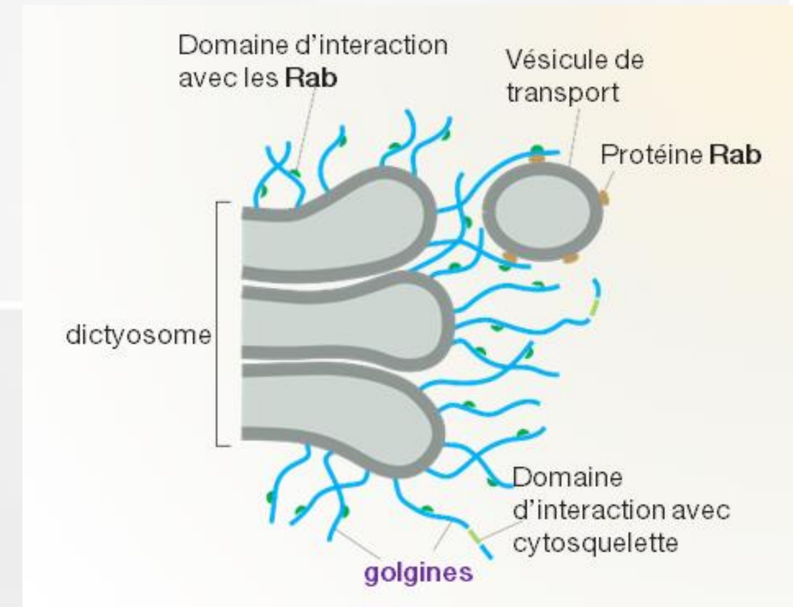
- formé de 3 ou 4 dictyosomes (du grec "το δικτυον" « en forme de filet » et "το σωμα" « corps »)
- formé de 3 à 10 saccules
- entouré de vésicules et canalicules



La structure de l'appareil de Golgi est maintenue au moins par:

- une **interaction** avec le cytosquelette
- des protéines dites **matricielles** associées aux membranes (transmembranaires ou périphériques) des saccules golgiens et des vésicules: **les golgines.**



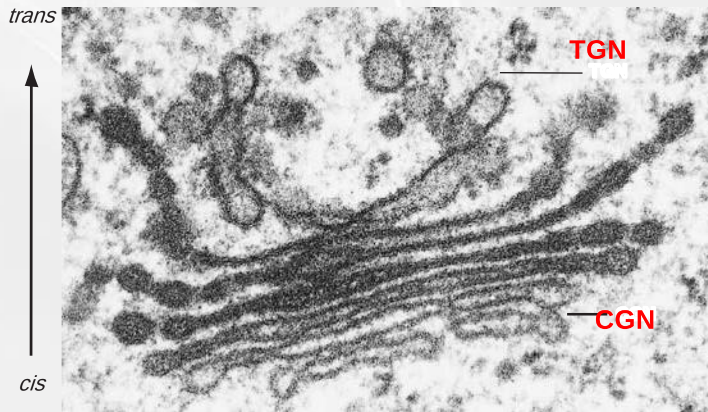


La structure du Golgi est dynamique au cours du cycle cellulaire:

Lorsque la cellule entre en mitose, le Golgi se fragmente pour être ensuite réparti dans les deux cellules filles.

Son organisation typique se remet en place après la **cytodiérèse**.

La fragmentation du Golgi est le résultat de la **phosphorylation** de protéines golgiennes comme **les golgines** par les kinases qui contrôlent l'entrée en mitose.



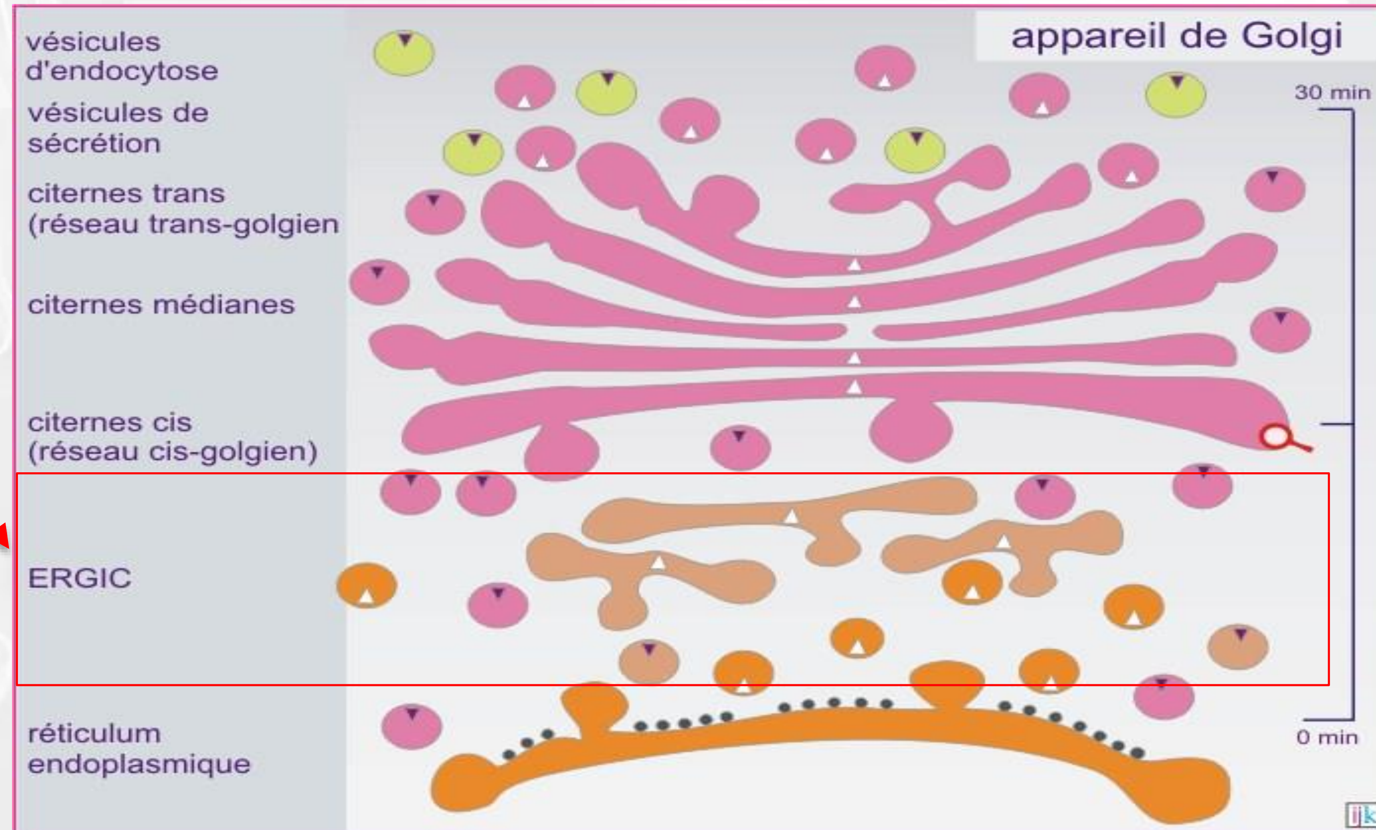


- la **face cis** ou **face d'entrée**, tournée vers le RE et le noyau.

Elle établit une relation avec le RE par l'intermédiaire d'un ensemble de vésicules qui forme **l'ERGIC** (*Endoplasmic Reticulum – Golgi Intermediate Compartment*) ou réseau **cis golgien (= CGN :** *Cis Golgi Network***)** ;

- la **face trans** ou **face de sortie**, tournée vers la membrane plasmique. Elle est en continuité avec un réseau de canalicules constituant le **réseau transgolgien** (ou **TGN**, *Trans Golgi Network*).

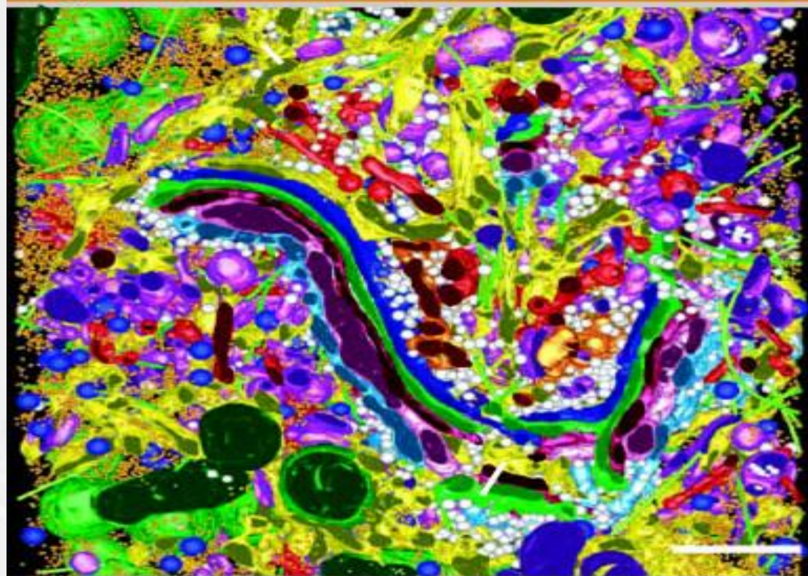
l'ERGIC (*Endoplasmic Reticulum – Golgi Intermediate Compartment*)



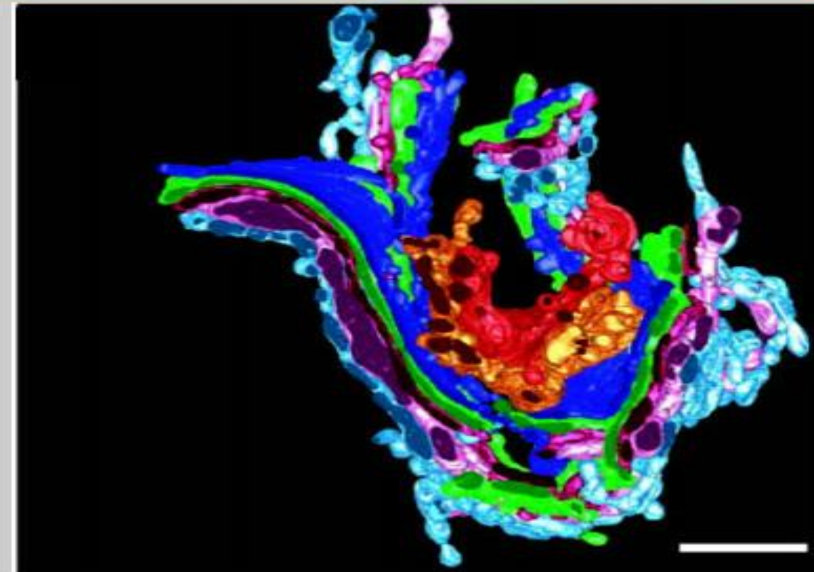
Les différents compartiments de la mitochondries:

Les citernes de Golgi entourés par le REr, les nombreuses vésicules et les mitochondries

images: Marsh et al. 2001. PNAS 98;2399

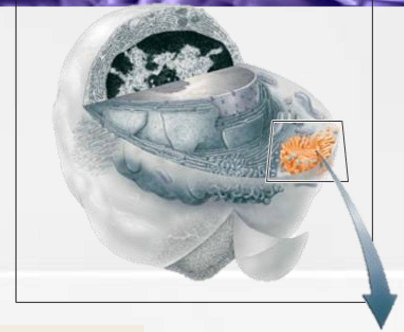






3 zones sont définis

- **Cis-Golgi** (reçois les vincules)
- **Médiane** ou intermédiaire
- **Trans-Golgi** (saccules en voie de dislocation naissances de vésicules)



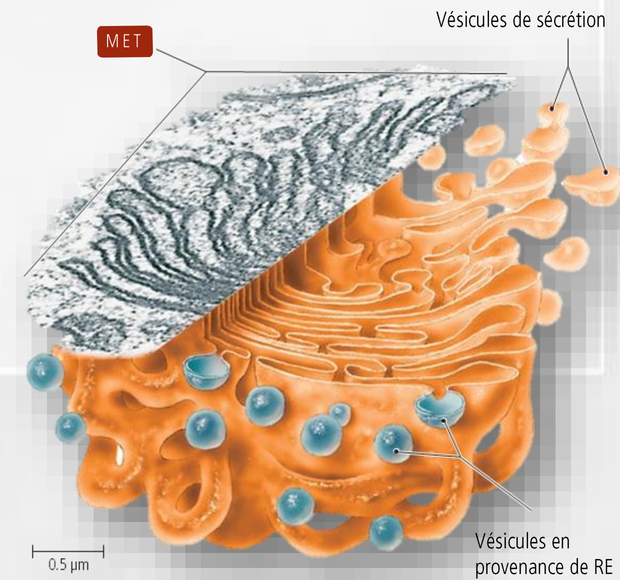
Aspect fonctionnel de Golgi

- Se renouvelle en permanence à partir de vésicules (REG) **dépourvus** de ribosome

- Fusions des vésicules avec les dictyosomes ou saccules de Golgi du coté Cis

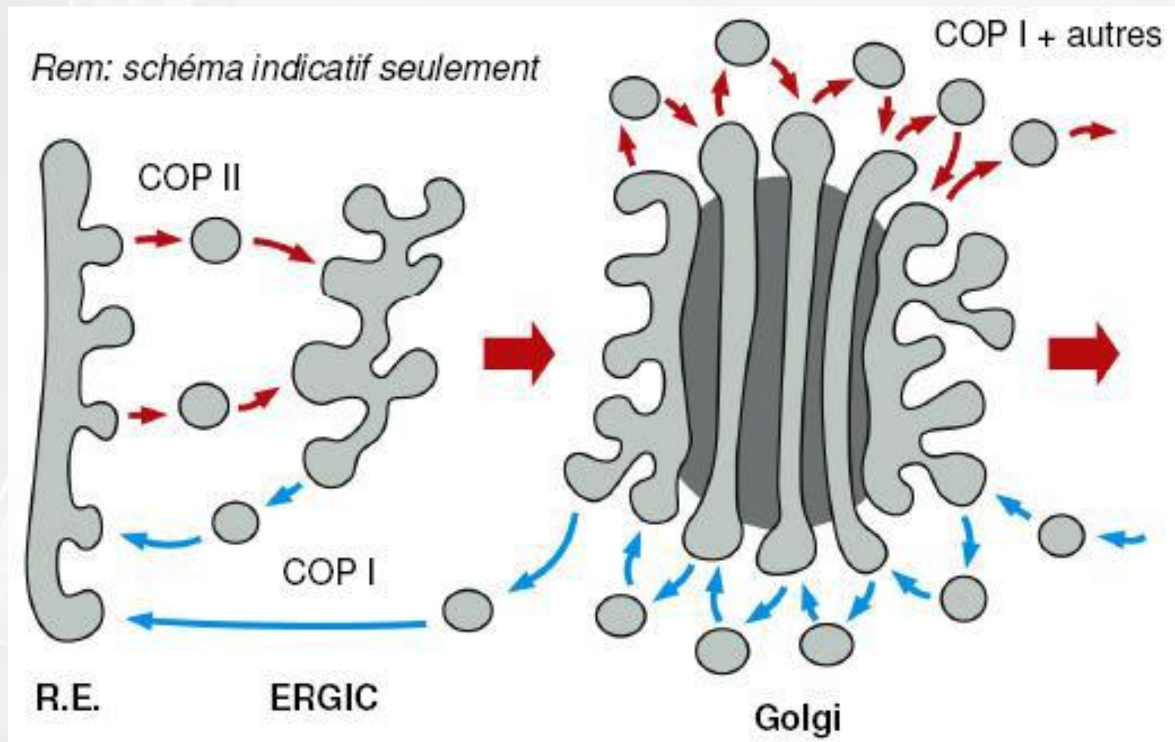
- Puis progression du contenu, notamment les protéines du coté **Cis** vers le coté **Trans**

- Bourgeonnement de vésicules, certaines entourés d'une structure protéique (vésicules à clathrine du coté Trans)



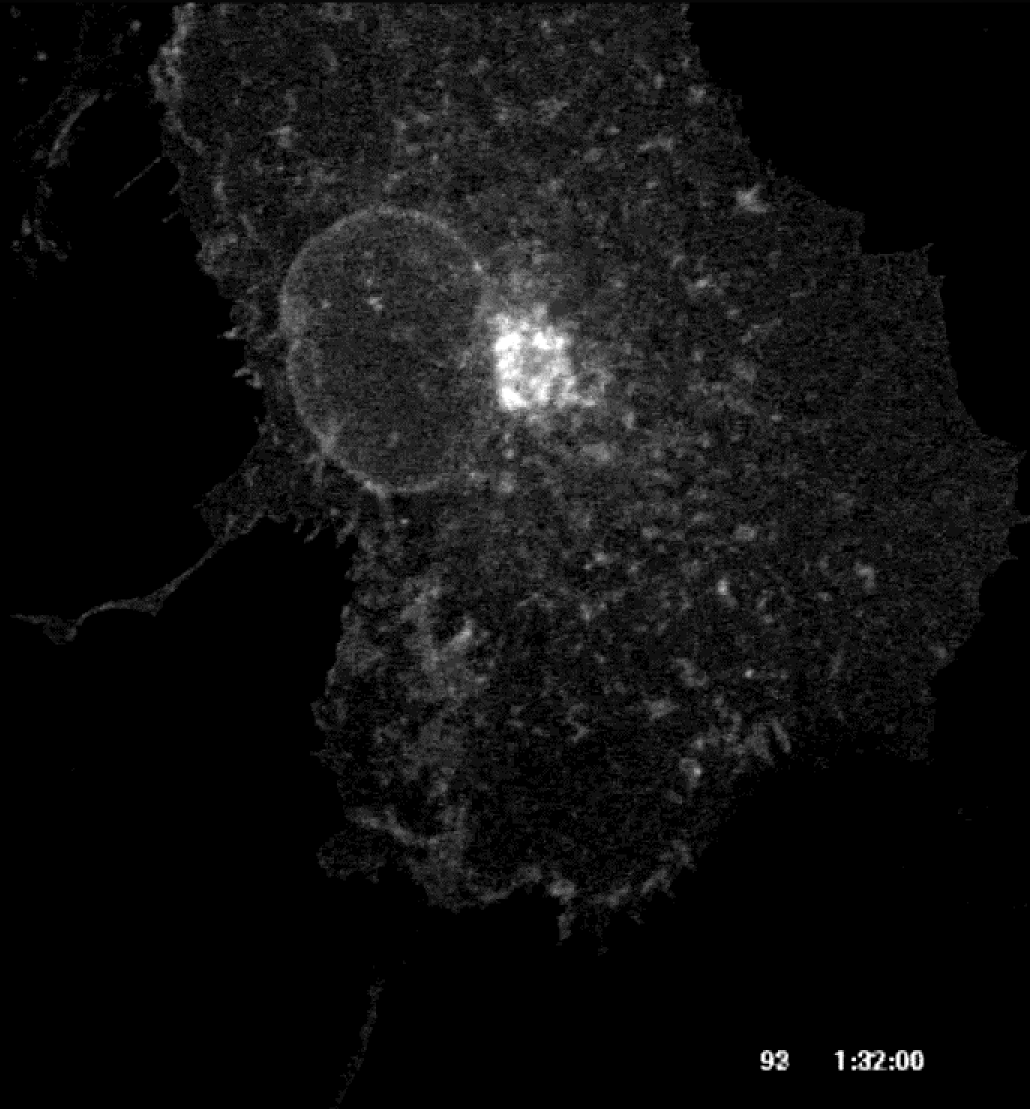
Fonctionnement général d'un dictyosome

► Présence d'un flux **vectoriel permanent** et d'un **flux rétrograde** au sein d'un dictyosome





► **Il existe une maturation lente des saccules dans le sens du flux vectoriel permanent**



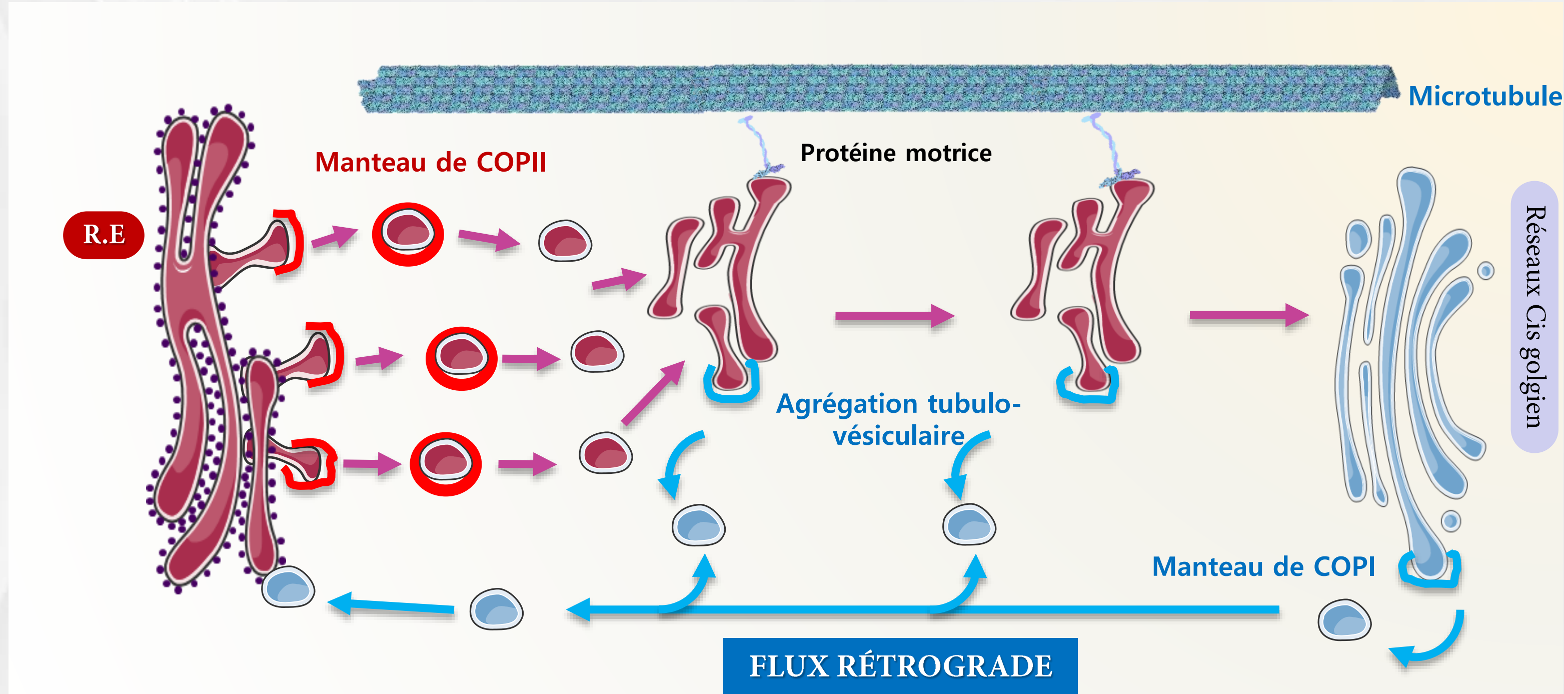
L’appareil de Golgi est le point de passage obligatoire du trafic vésiculaire.
Il régule le nombre de vésicules allant à la membrane et participe ainsi au renouvellement membranaire.

Ainsi, les modifications post-traductionnelles effectuées dans l’appareil de Golgi sont essentielles à l’adressage correct des protéines dans la cellule.

Fonctionnement général d'un dictyosome

Echanges avec le RE avec des modes de transport différents suivant si le flux est **permanent** ou **retrograde**

Les échanges entre RE et Golgi se font par l'intermédiaire de l'ERGIC



Protéines résidentes du RE

- Du RE vers le Golgi, les protéines auront un signal **KDEL**
- Une fois dans le Golgi (Pour des modifications), ce signal sera reconnu, les protéines seront captées par des récepteurs spécifiques qui auront eux leur signal **KKXX** de retour au RE activé
- Dans le RE le signal **KKXX** sera inactivé, et les récepteurs, résidents du Golgi, y repartiront

Transfert des protéines

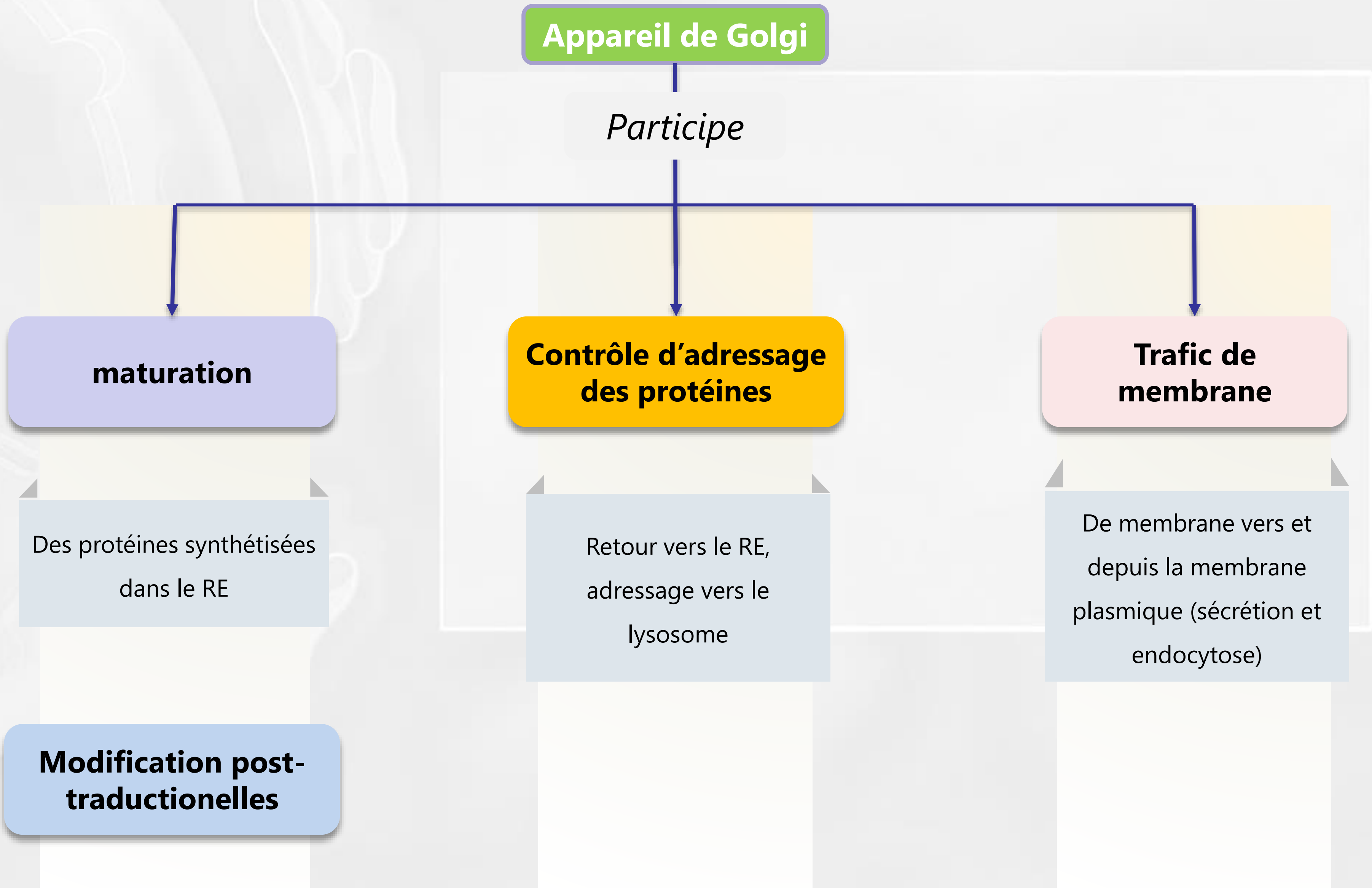
Une protéine **sans signal de rétention** pour le RE ni pour le Golgi traversera tous les compartiments du dictyosome jusqu'au TGN

De la elle sera sécrété dans le milieu extra Cell ou adressé à la membrane plasmique ou aux autres éléments du système endomembranaire, par le biais de vésicules

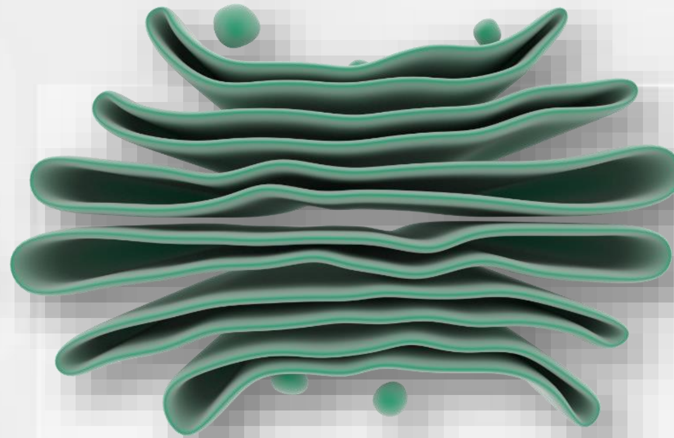
Les molécules sécrétés se concentrent dans les vésicules

Les protéines résidentes du Golgi subissent un **transport rétrograde** à partir du TGN afin d'aller au bon compartiment

Fonctions de l'appareil de Golgi



Important à savoir/ à connaitre !

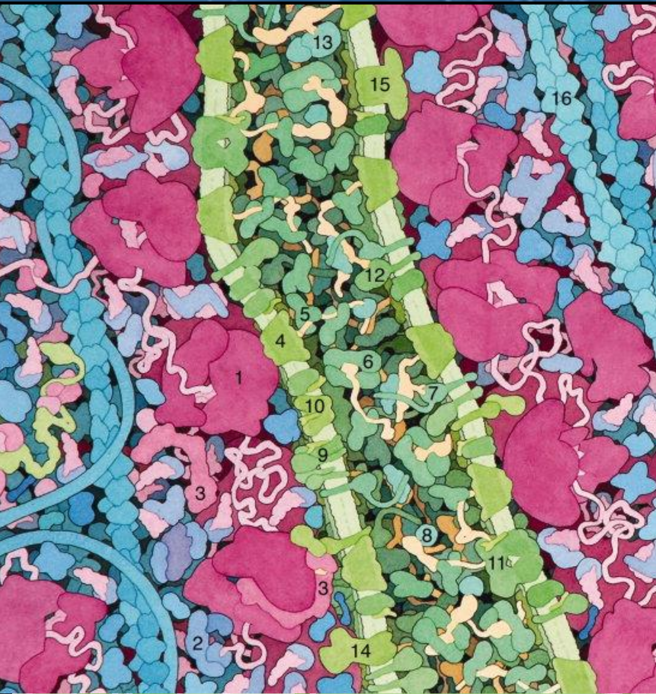


Point cours

– Connaître la structure de l'appareil de Golgi ainsi que sa polarité vis-à-vis du noyau et de la membrane plasmique.

– Connaître la notion de dictyosome.

– Connaître les fonctions de l'appareil de Golgi et son implication dans le trafic vésiculaire.



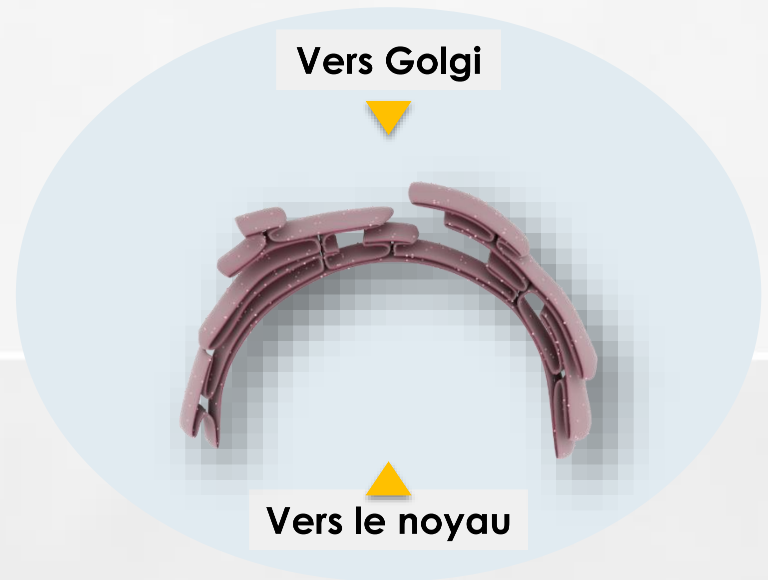
3 Réticulum Endoplasmique

une usine biosynthétique

Réticulum Endoplasmique

Le réticulum endoplasmique (du latin *reticulum* : « réseau » et endoplasmique : « à l'intérieur du cytoplasme ») est un organite propre aux cellules eucaryotes.

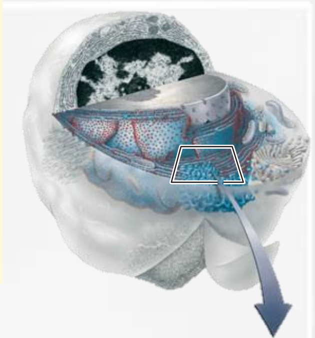


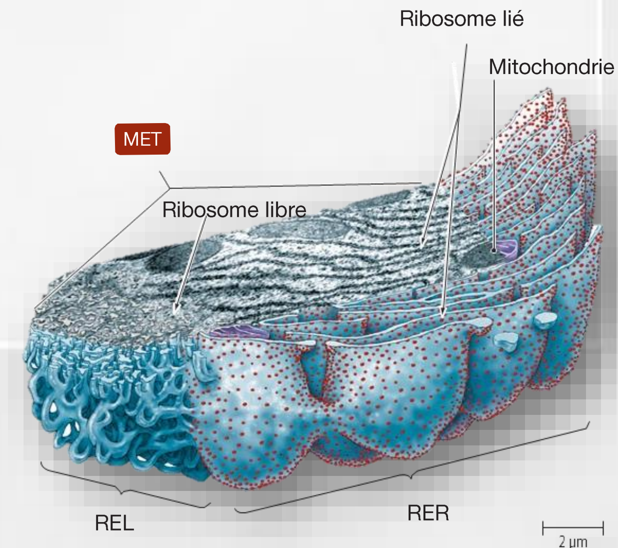


Définition

c'un ensemble de canalicules et de vésicules qui constituent un réseau très développé dans les cellules eucaryotes adultes.

Ex : Dans les hépatocytes, il occupe 13 % du volume et ses membranes représentent 50 % de la surface des membranes totales.

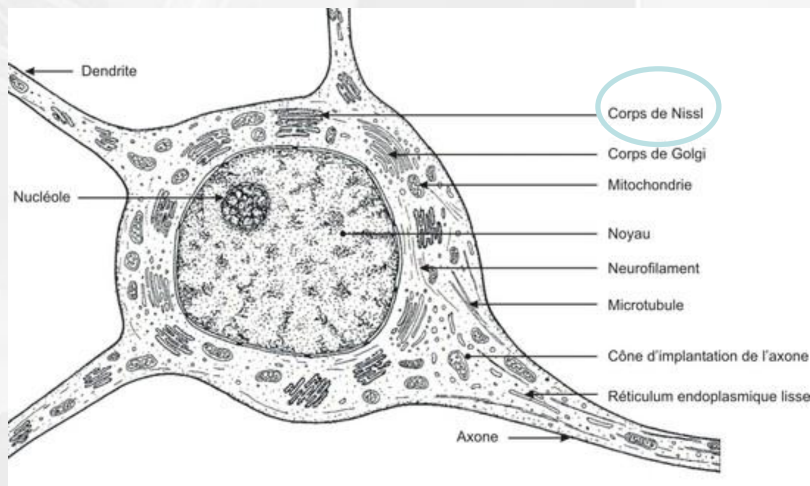




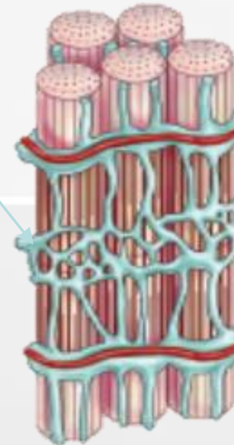
La composition de la membrane d'enveloppe du RE est très proche de celle de la membrane plasmique, sauf qu'elle **contient peu de cholestérol** par rapport à cette dernière.

Le réticulum endoplasmique se nomme

- **corps de Nisl** dans les nuerons,
- **corps de Berg** dans les hépatocytes et
- **calciosome** ou bien **réticulum sarcoplasmique** dans les cellules musculaires.



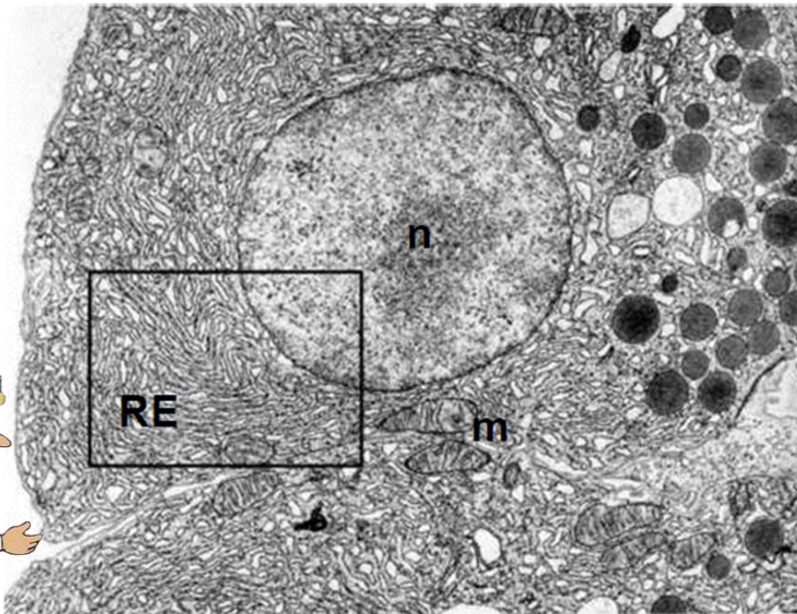
calciosome

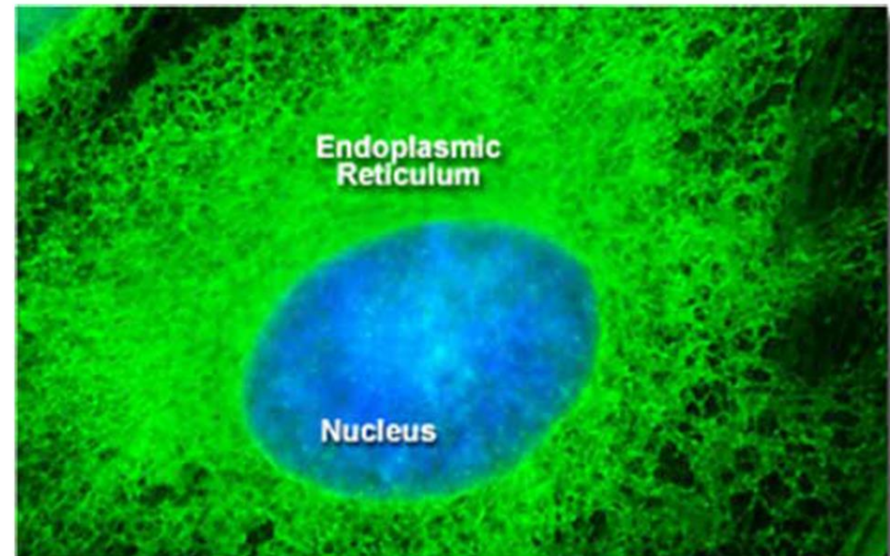


Observations de la cellule au microscope

Observation de la cellule au Microscope électronique

Microscopie à fluorescence (marquage spécifique du réticulum par une protéine fluorescente résidente)







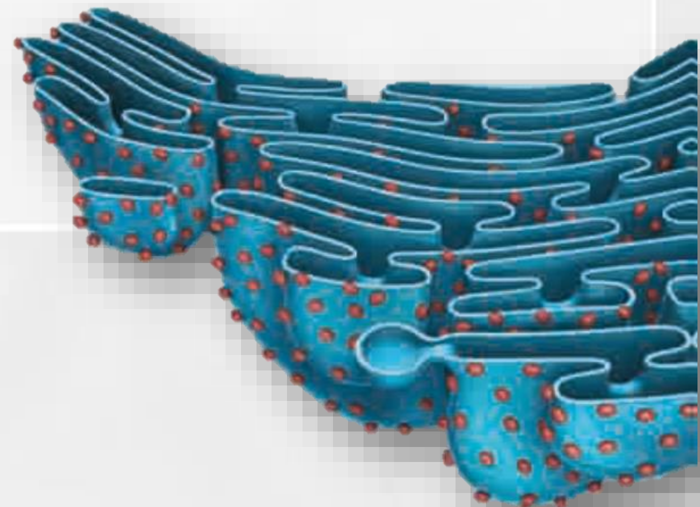
Définition suite

- **Le réticulum endoplasmique :**

– est en continuité avec l'enveloppe nucléaire qui fait partie du RE.

– porte ou non, sur sa face cytoplasmique, des ribosomes ce qui permet de distinguer le RE granulaire ou rugueux (REG ou RER) du RE lisse (REL).

- Ces deux aspects correspondent à des fonctions différentes



Réticulum endoplasmique

se présenter sous deux aspects particuliers:

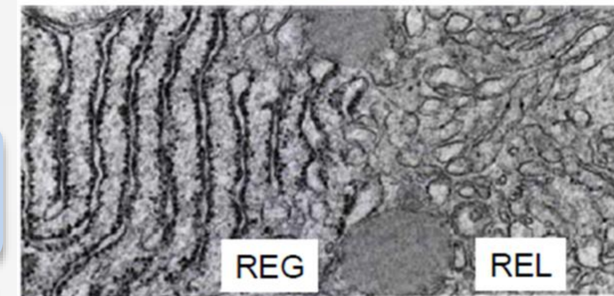
Le Réticulum Endoplasmique Lisse (REL)

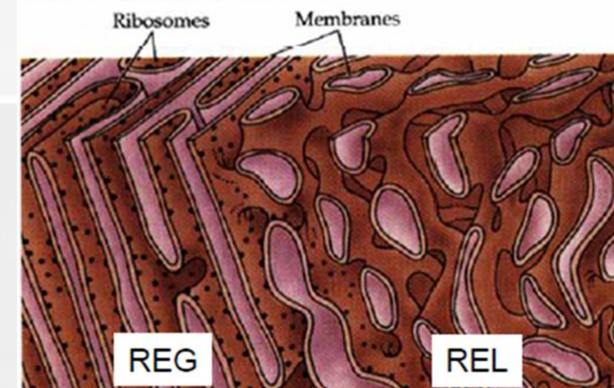
Sans ribosomes

Le Réticulum Endoplasmique Granuleux (REG ou RER)

qui comporte des ribosomes attachés

Observation au microscope électronique

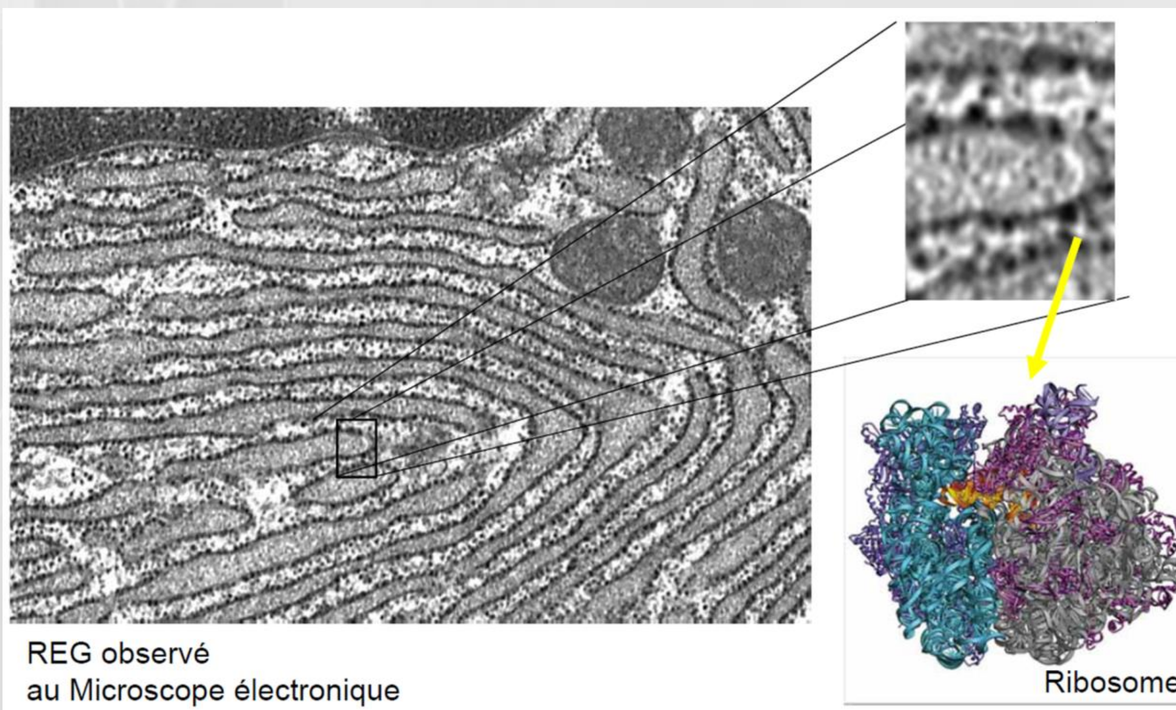




Modèle schématique

Le réticulum endoplasmique granuleux

- De nombreuses granulations denses présentes tout au long des membranes, visible uniquement sur la face externe de RE du coté cytosoliques:



Comparaison de la quantité de réticulum dans 2 types cellulaires

Type de Membrane	POURCENTAGE DES MEMBRANES TOTALES CELLULAIRES	
	HEPATOCYTE	CELLULE EXOCRINE PANCREATIQUE
Membrane plasmique	2	5
Membrane RE granuleux	35	60
Membrane RE lisse	16	<1
Membrane appareil de Golgi	7	10
Mitochondrie		
Membrane externe	7	4
Membrane interne	32	17
Noyau		
Membrane interne	0.2	0.7
Membrane vésicules de sécrétion	Non déterminé	3
Membrane Lysosomes	0.4	Non déterminé
Membrane Peroxysome	0.4	Non déterminé
Membrane Endosome	0.4	Non déterminé

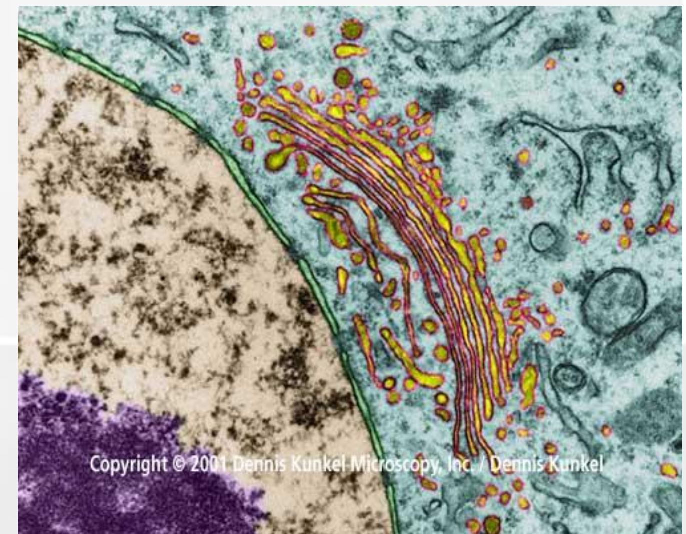
Fonctions du réticulum

- Le réticulum endoplasmique a de nombreuses fonctions, mais il est particulièrement important pour la **synthèse des protéines et des lipides**

- Synthèse des protéines : REG

- Synthèse des Lipides : REL

- Le stockage de calcium intracellulaire est une autre fonction assurée par le RE des muscles striés



Fonction du REG

- **Synthèse et translocation** des protéines membranaires et des protéines sécrétoires ayant des signaux de tri.
- **Production de biomembrane :** *le REG produit des vésicules (dites de 'transition')*
- **Glycosylation des proteins:** *Les protéines synthétisées de manière classique par les cytoribosomes ne sont pas glycosylées. Ce phénomène concerne seulement les protéines*
- *synthétisées au niveau du RE.*



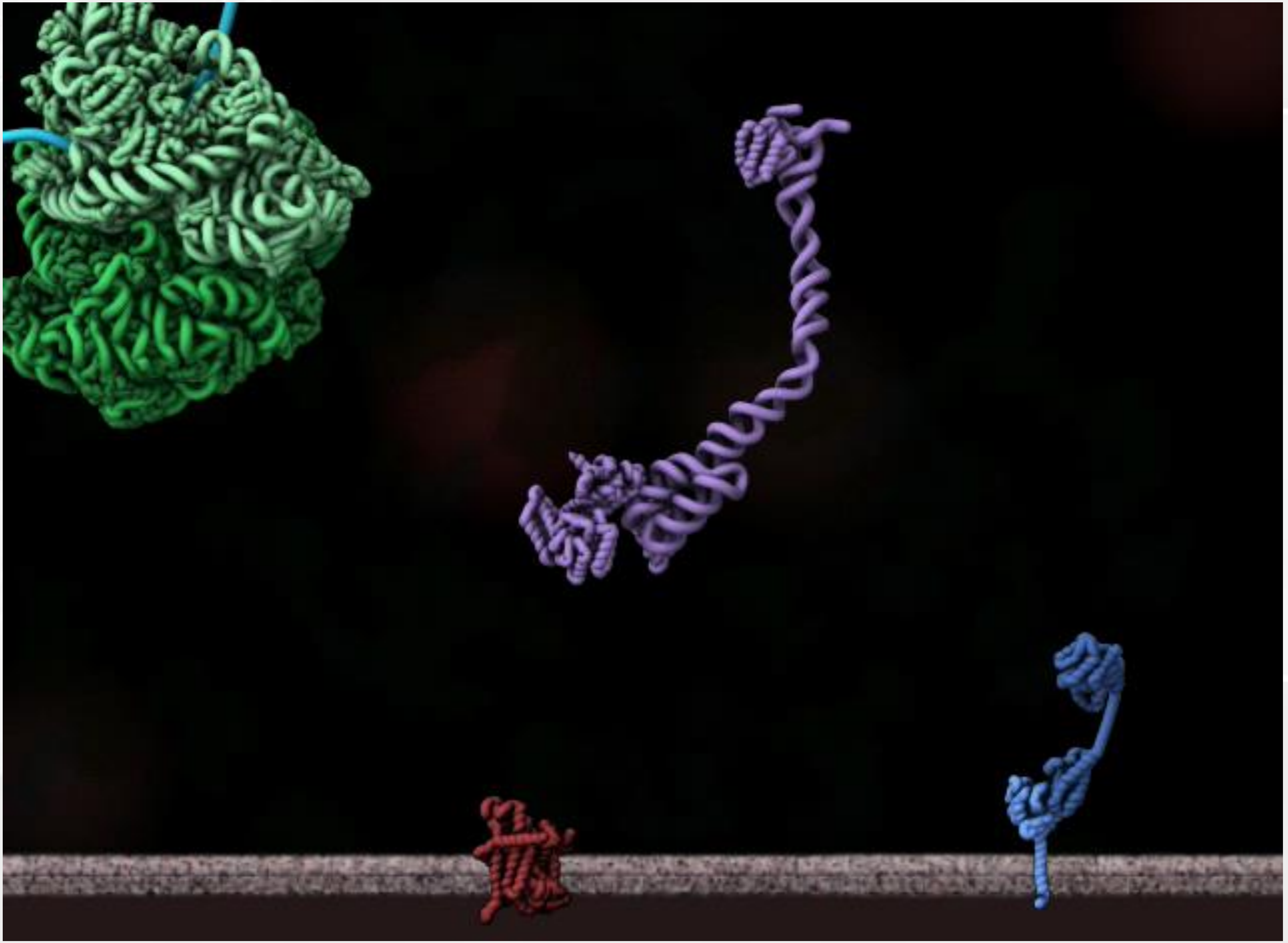
(a) Rough endoplasmic reticulum

Exemple : cellules acineuses pancréatiques

- Tres abondants dans les cellules spécialisées dans la production de proteines secrétées

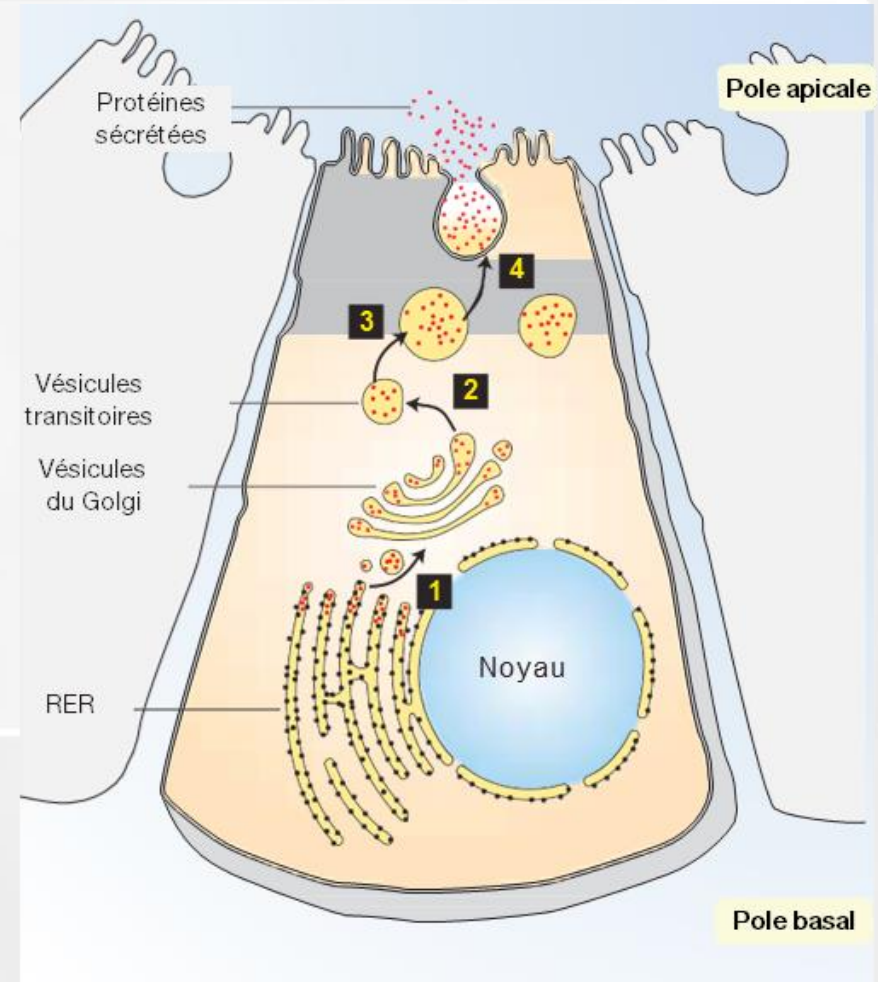
- *Les ribosomes ne sont pas fixés en permanence sur le REG.*

Ils s’attachent à la membrane du RE (qui devient temporairement granulaire) au début de la synthèse d’une protéine (***traduction***) et se détache du REG à la fin.



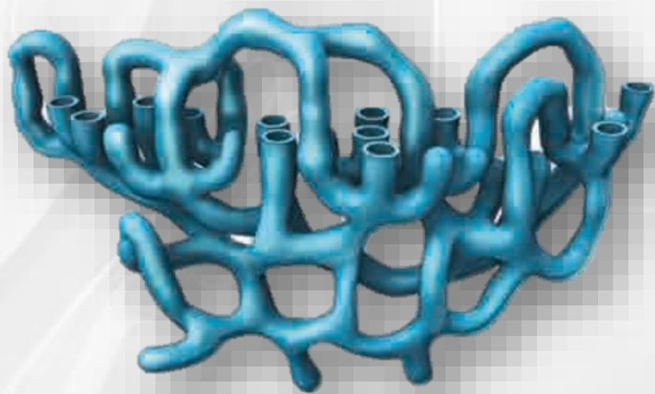
La cellule pancréatique exocrine: un exemple de cellules riche en REG

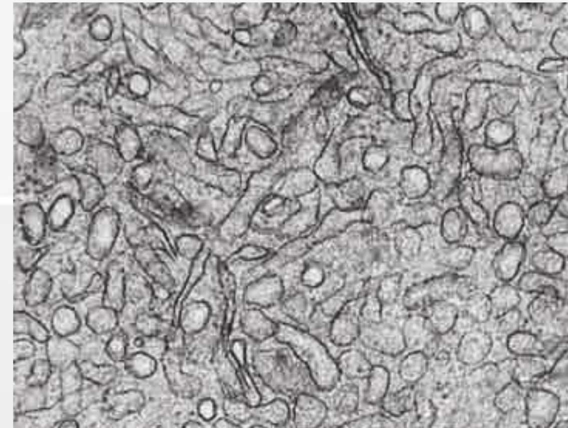


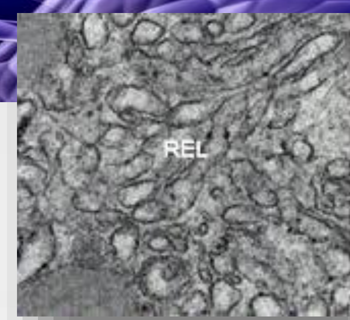


Fonction du REL

- certaines fonctions sont communes à toutes les cellules, tandis que d'autres sont spécifiques à certains types de cellules.

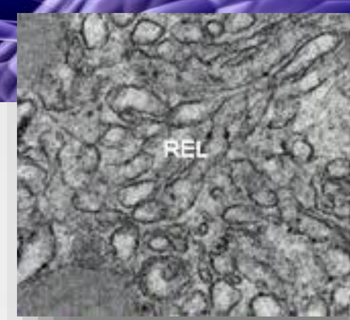






*Fonctions **communes** du REL*

- **synthèse** des phospholipides membranaires à partir de précurseurs hydrosolubles
- Sert à l'**expansion** des membranes de la cellule
- **Détoxification**, avec la transformation de molécules toxiques en molécules atoxiques, comme les médicaments, l'alcool etc
- **Régulation du calcium** : le REL, intervient dans le stockage et le relargage du calcium

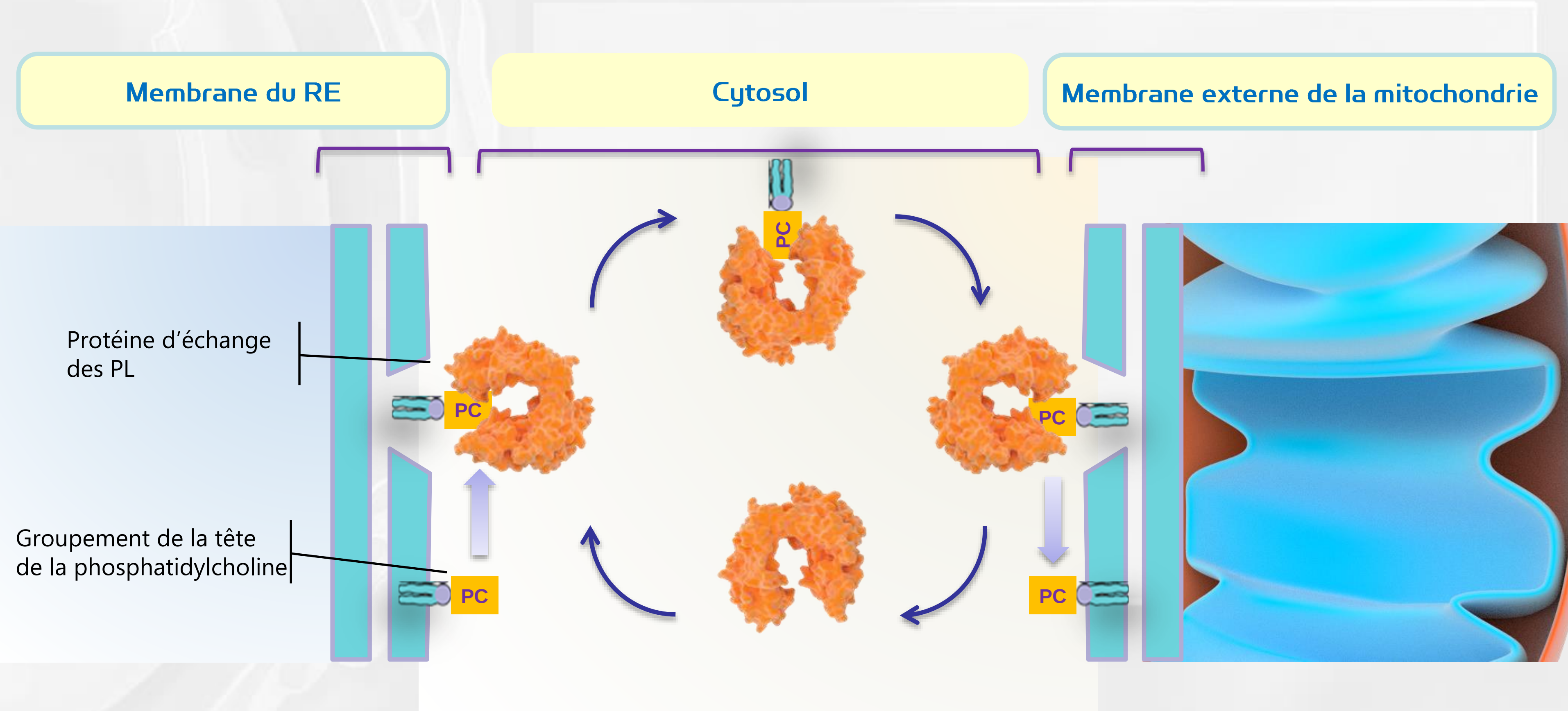


*Fonctions **spécifiques** du REL*

- **Production hormonale :** le réticulum endoplasmique lisse est le site de synthèse d'hormones stéroïdiennes dans les cellules sexuelles
- **Production du glucose** : le REL, participe à la production du glucose à partir du glycogène hépatique grâce à la glucose-6- phosphatase, (L'absence de cette enzyme conduit à la Glycogénose)
- **Production d'acide chloridrique** : dans l'estomac (épithélium gastrique)

Echanges des lipides avec les autres compartiments

- **Continuité physique avec le RER:** Mobilité latérale
- **Compartiment situés en aval de RE:** Passage via les vésicules de transport
- **Mitochondries et peroxysomes en dehors du flux membranaire:** Protéines d'échange de phospholipides



- *Les phospholipides sont insolubles dans l'eau, leur passage d'une membrane à l'autre nécessite une protéine porteuse*

Rôle du REL dans la synthèse lipidique

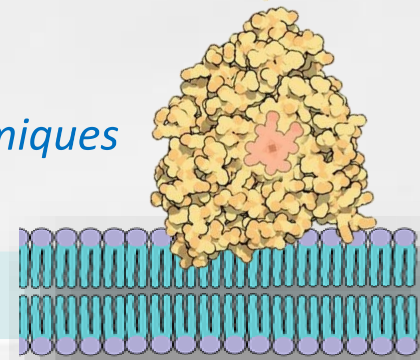
- Assemblage des bicouches lipidiques dans le RE avec synthèse de toutes les classes majeures de lipides, phospholipides et cholestérol du coté cytosoliques

- Synthèse et assemblage des lipoprotéines

- Synthèse des céramides, exportés dans le golgi

- Source de lipides pour la membrane externe de la mitochondrie

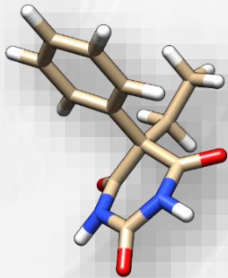
Rôle du Réticulum endoplasmique dans la détoxification de produits chimiques

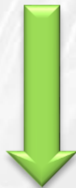


- Enzyme à cytochrome P450

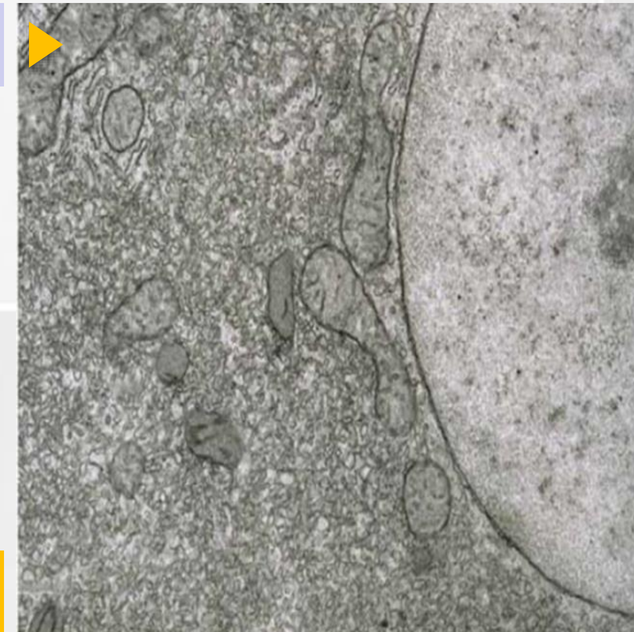
Elle consiste en la modification d'une molécule toxique (endogène ou exogène) en une molécule hydrosoluble facilement éliminable par l'organisme

Prolifération de REL après traitement d'hépatocyte par le Phénobarbital









Détoxification, élimination

Phénomène de détoxification du phénobarbital

CYTOSOL

Cyt P450

Phénobarbital

RE

OH

OH

OH

OH

Complexe soluble

Ac glucuronique

Sécrétion

Sang

Rein

Urine

Détoxification élimination

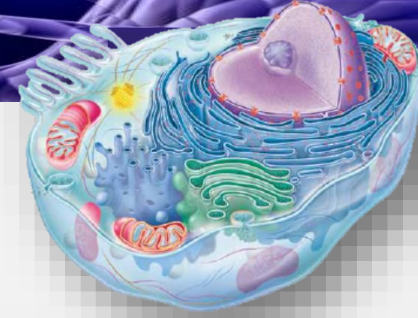
De nombreux composés hydrophobes toxiques ont tendance à s'accumuler dans les membranes.

Les enzymes du REL peuvent modifier ces substances par hydroxylation

Des injections répétées de barbituriques chez le rat conduisent à une augmentation significative de la surface du REL des hépatocytes (x2 en 4j).



Inconvénient : parmi les composés exogènes, le benzopyrène non toxique devient cancérigène après hydroxylation



Les microsomes :Les régions rugueuse et lisse du RE peuvent être isolées

Vésicules se formant spontanément à partir de membrane du RE suite à l'homogénéisation de la cellule. Ils gardent la même polarité structurale que celle du RE d'origine et donc les mêmes propriétés fonctionnelles. Facile à purifiées.

Il s'agit de vésicules provenant de la fragmentation du réticulum endoplasmique

RER

REL

homogénéisation

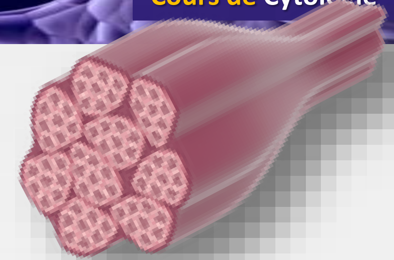
Microsome granuleux et lisses

Centrifugation

Tube avec un gradient de concentration en sucrose

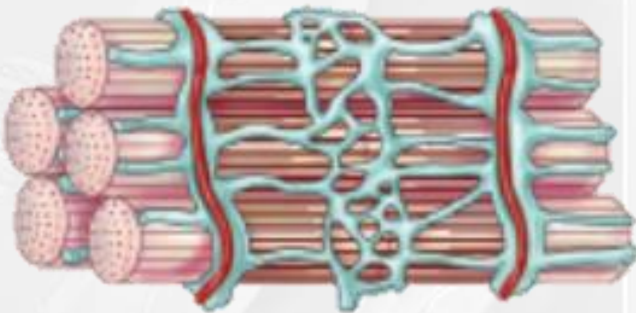
(B) 200 nm

Outils très intéressant pour l'investigation du métabolisme de composé chimiques



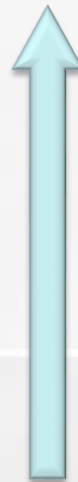
Le réticulum sarcoplasmique (le calciosome)

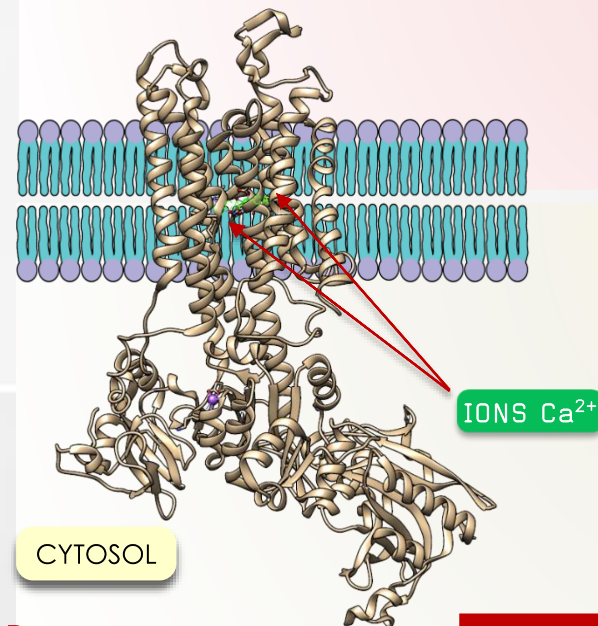
Il s'agit d'une structure présente uniquement dans les cellules musculaire



- Stockage du Ca^{2+} par pompe ATPase
- Ouverture : $[Ca^{2+}]$ cytosoliques commande

contraction

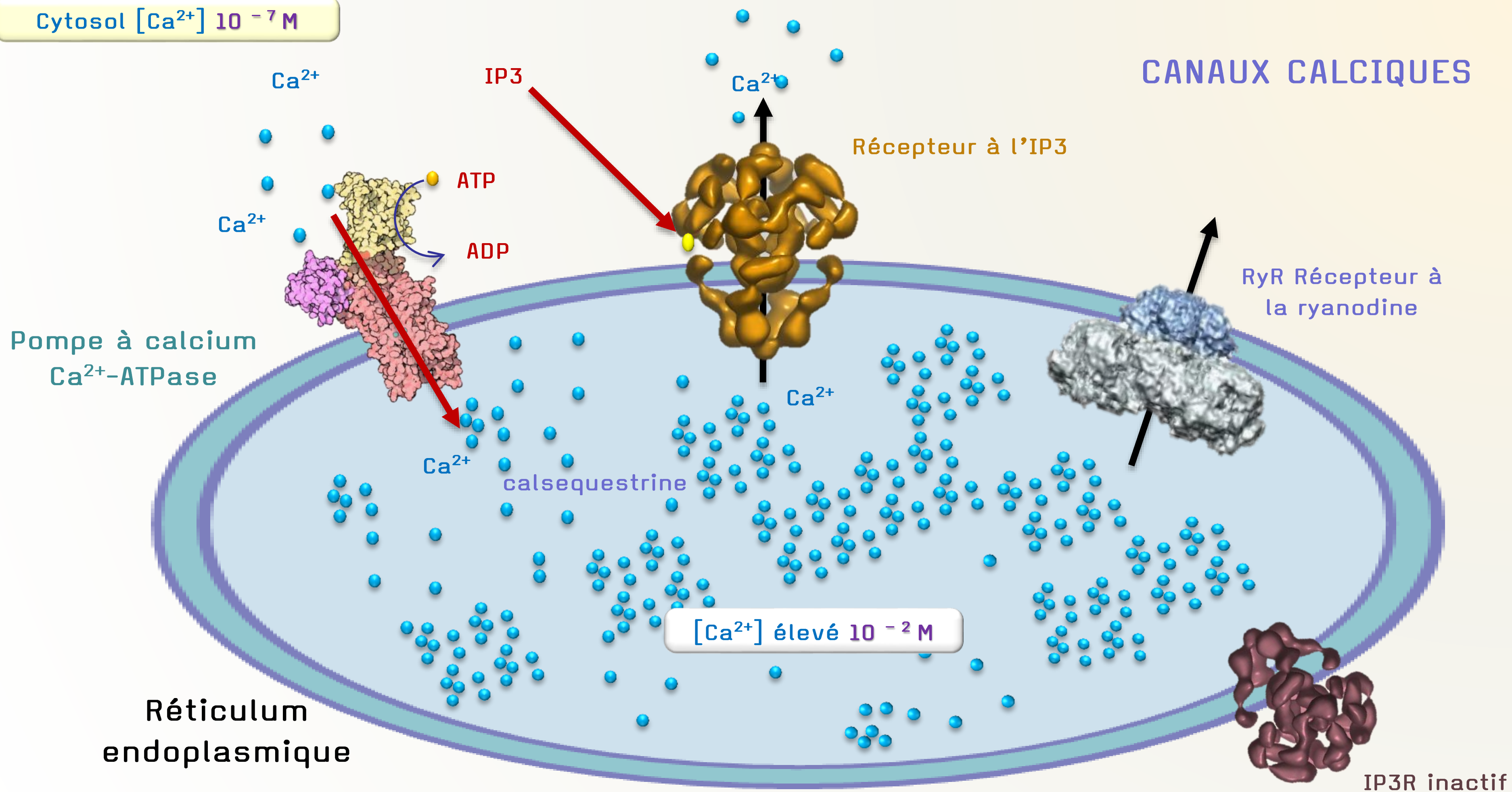




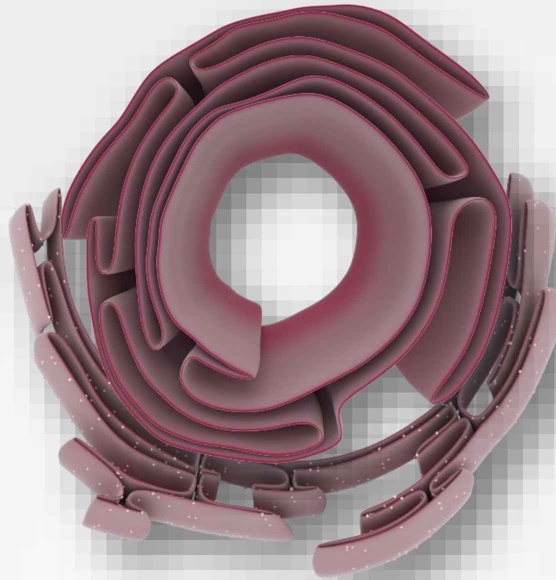
- Relaxation musculaire Pompe à Ca^{2+} ATP dépendante

relaxation

Le REL siège de la Ca^{2+} ATPase de la cellule musculaire



Important à savoir/ à connaitre !

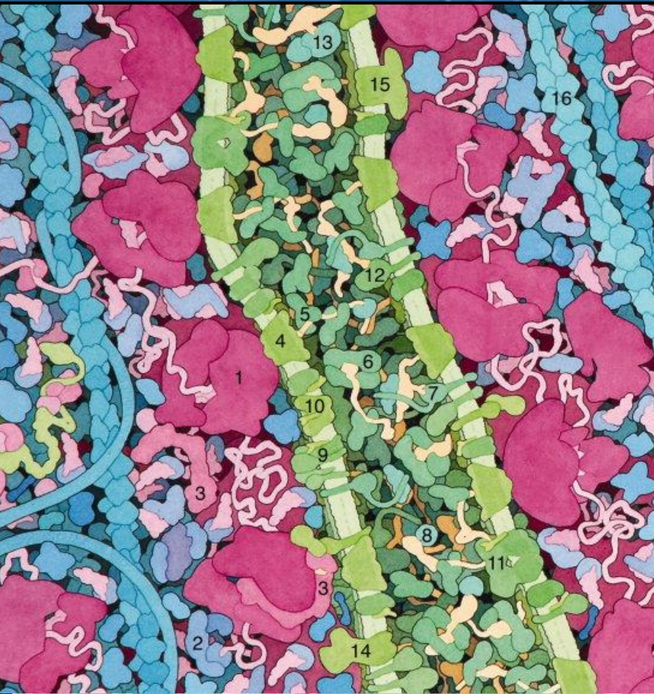


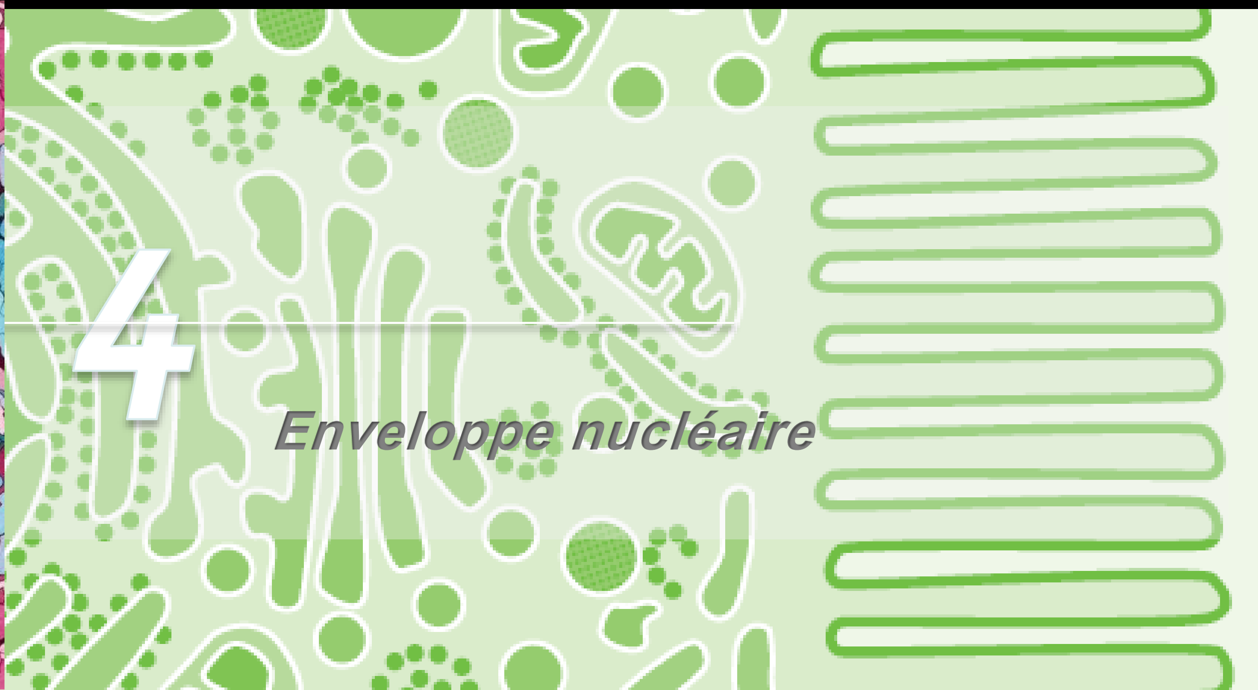
Point cours

– Savoir distinguer le RE granuleux du RE lisse.

– Connaître le lien entre le RE et l'enveloppe nucléaire.

– Connaître les fonctions du RE granuleux et du RE lisse.

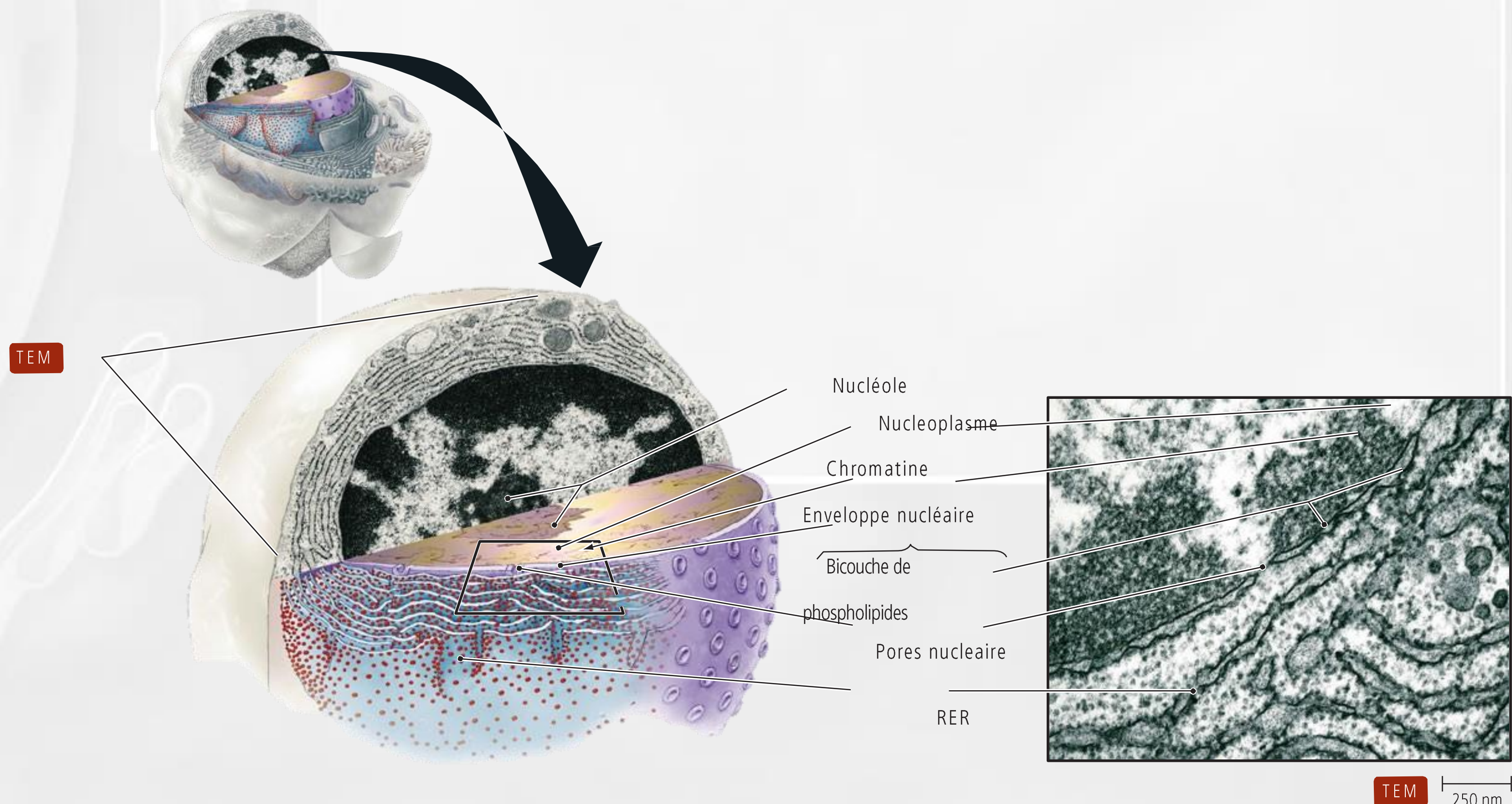




4 Enveloppe nucléaire

L'enveloppe nucléaire

L'enveloppe nucléaire délimite le **nucléoplasme**, qui renferme l'information génétique compactée sous forme de **chromatine**, et la matrice nucléaire ou **nucléosquelette**.

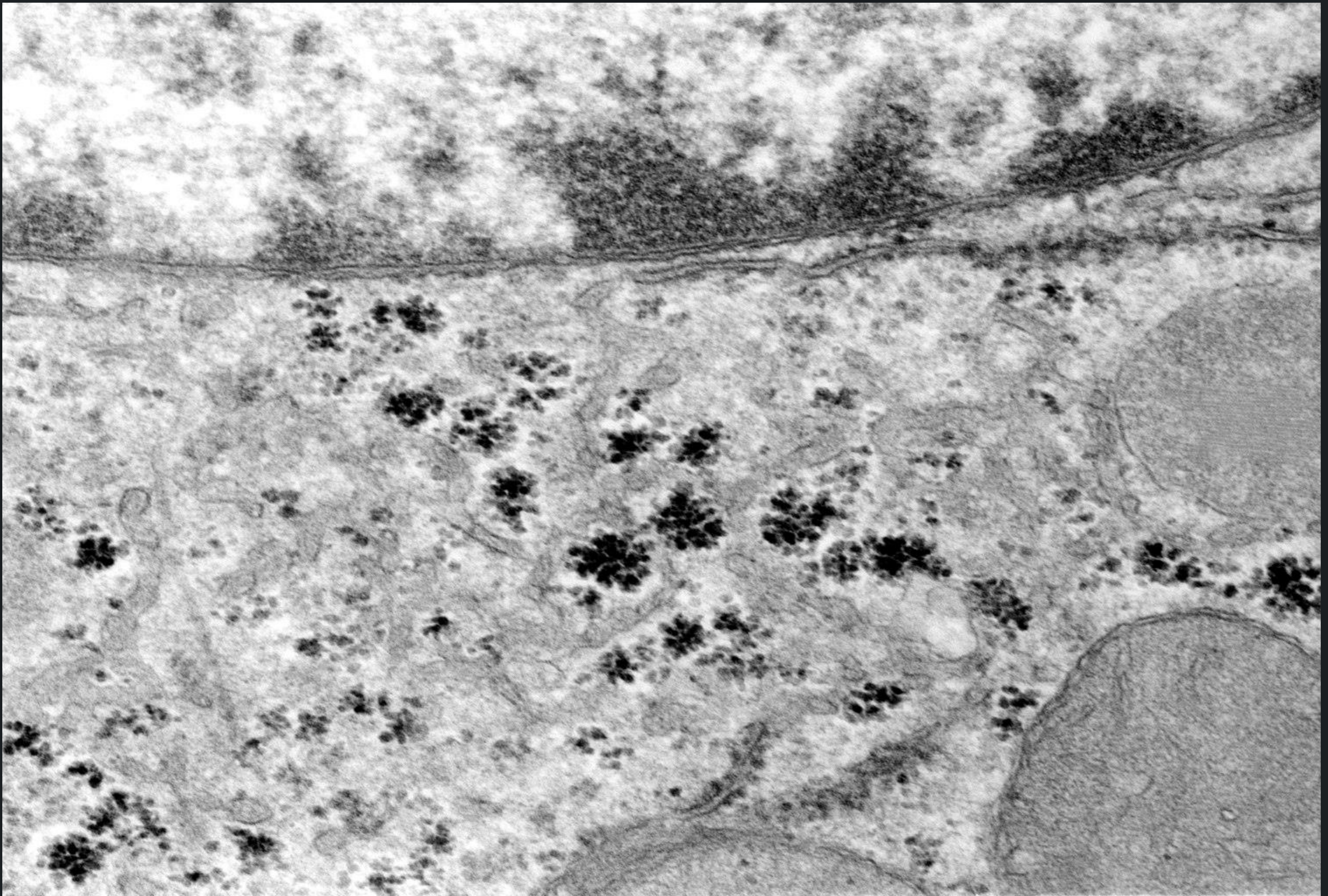


Composition

L'enveloppe nucléaire est composée d'une double membrane (**une membrane externe** et **une membrane interne)** dont les deux faces sont en contact avec des **filaments intermédiaires** :

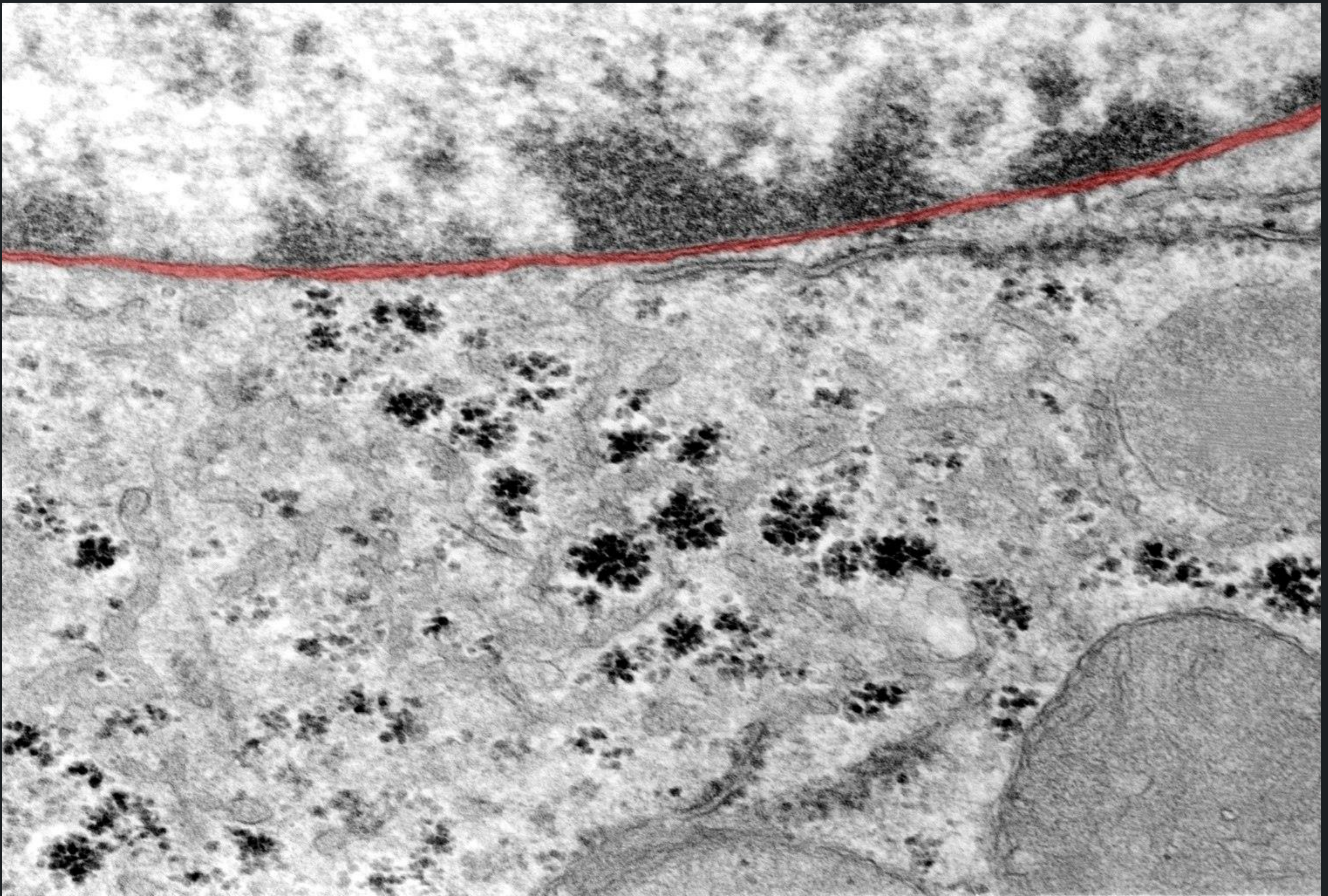
– La membrane externe est associée à des **ribosomes** et est en continuité avec les membranes du réticulum endoplasmique. Elle est en contact avec la **corbeille périnucléaire.**

– La membrane interne est associée à une formation intranucléaire superficielle d'aspect fibreux : **la lamina nucléaire** (composée de **lamines** qui sont des filaments intermédiaires). Elle possède également des récepteurs pour les histones et les autres protéines associées à l'ADN.



Cellule de foie MET

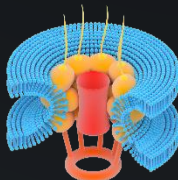
Montrer : micrographie



Cellule de foie MET

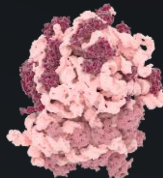
Montrer : l'enveloppe nucléaire

Cellule de foie MET

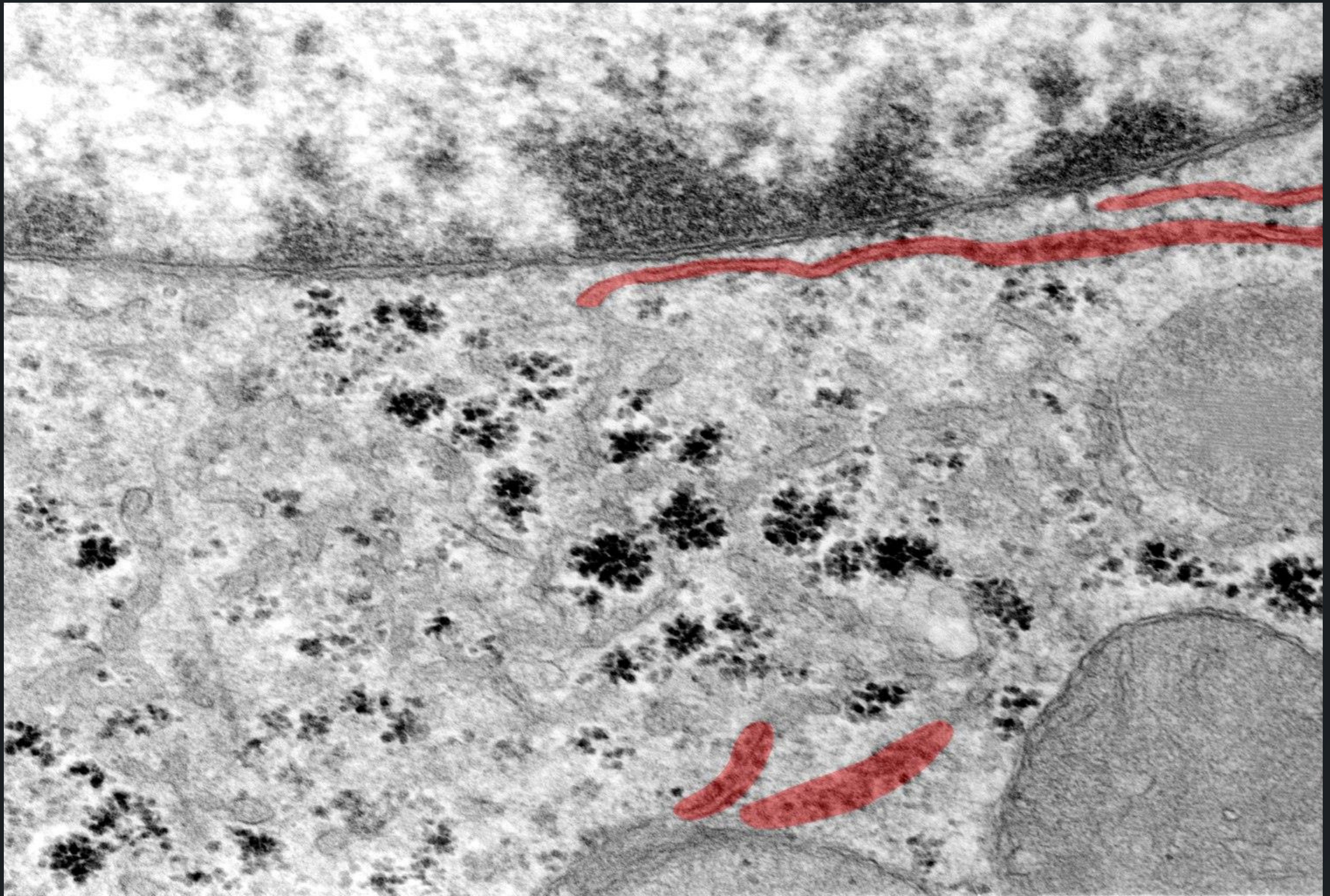


Montrer : le complexe du pore nucléaire

Cellule de foie MET



Montrer : ribosomes accrochés à l'enveloppe nucléaire



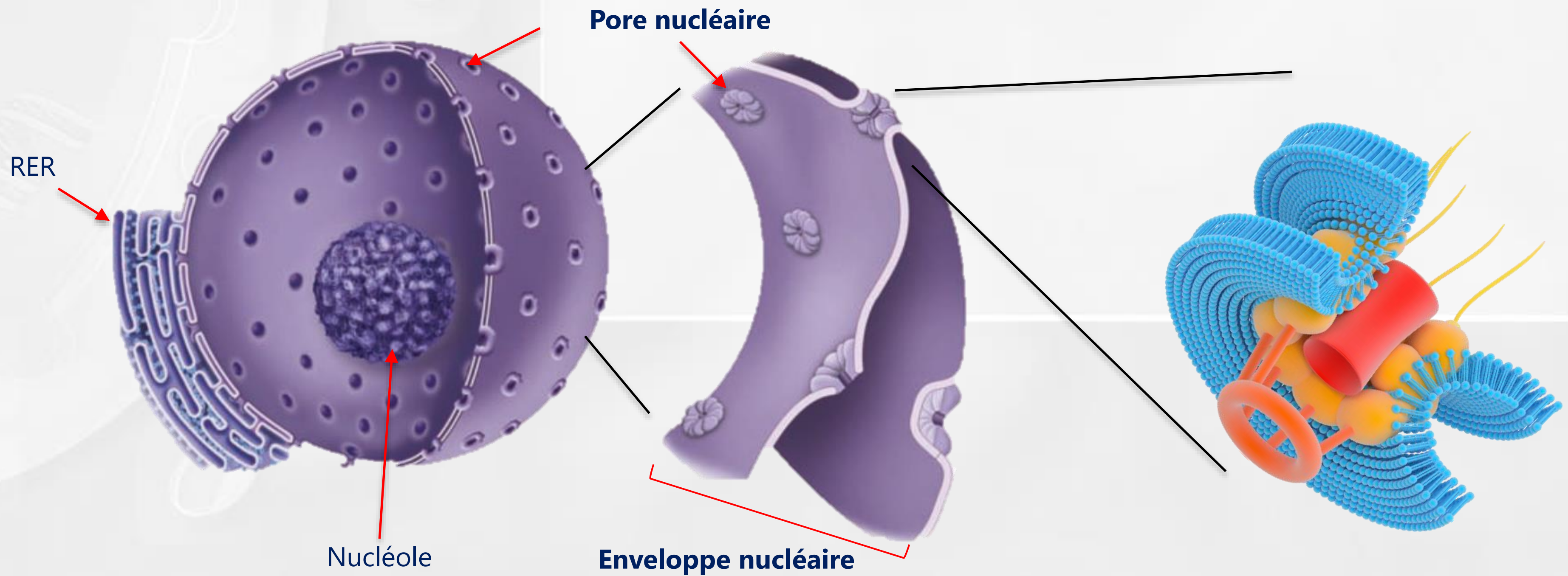
Cellule de foie MET

Montrer : réticulum endoplasmique granuleux

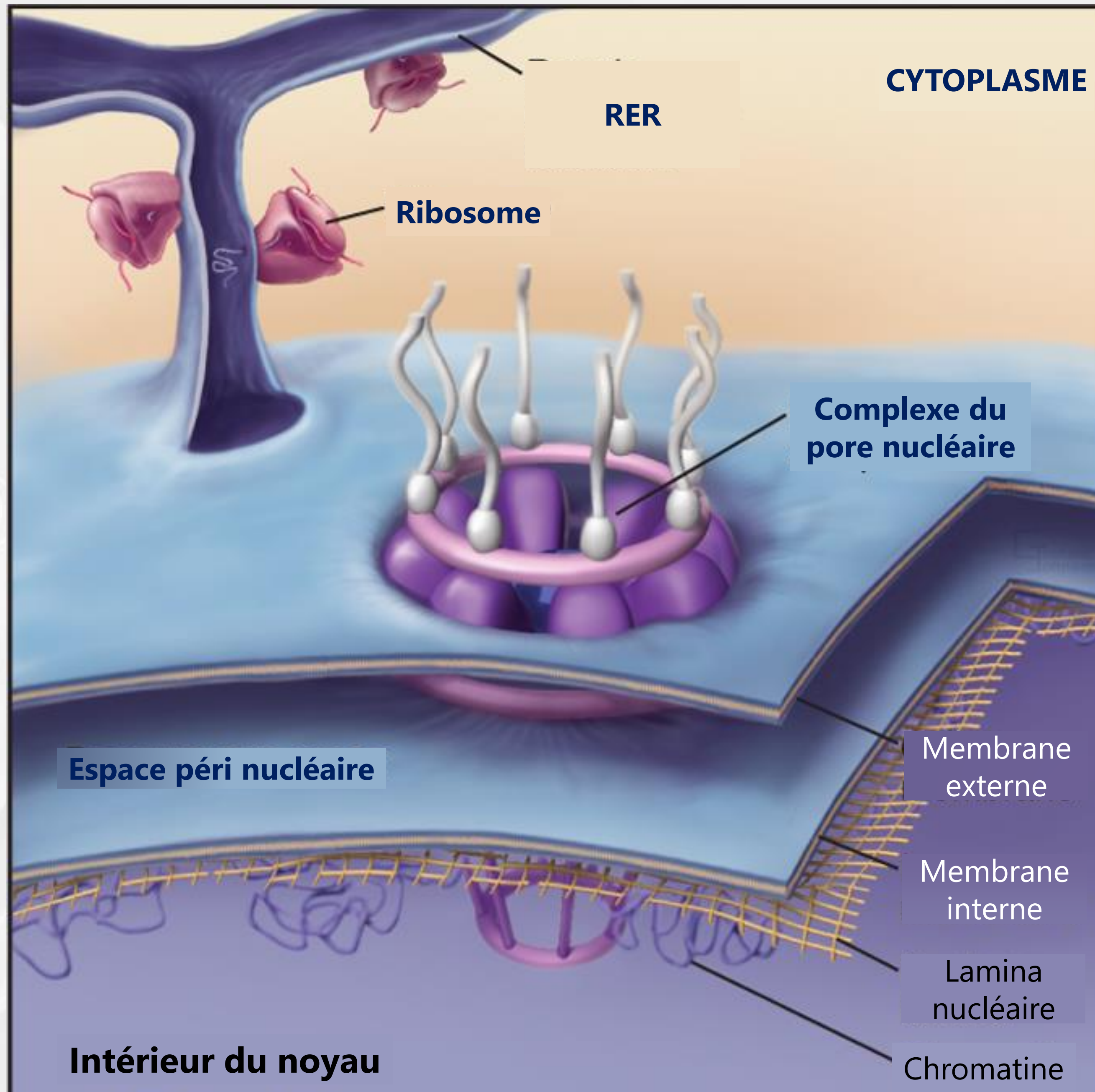
Composition (suite)

L'enveloppe nucléaire est aussi un site de stockage du Ca^{2+}.

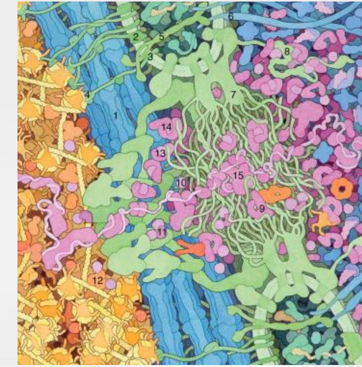
L'enveloppe nucléaire est interrompue au niveau de plusieurs **pores nucléaires**, qui sont des sites privilégiés pour les **échanges nucléo-cytoplasmiques**.



Vue d'ensemble



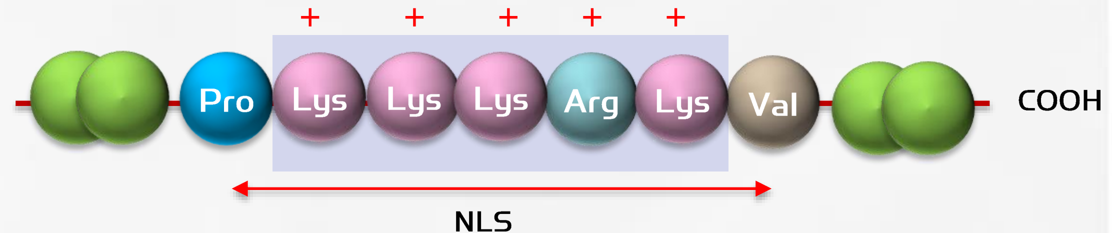
Pore nucléaire



- Machinerie complexe et régulée
- Formée de protéines les **nucléoprotéines**

➢ Les protéines qui entrent dans le noyau ont une séquence de localisation nucléaire **NLS**

exemple de résidus de base tels que : **PKKKRKV**

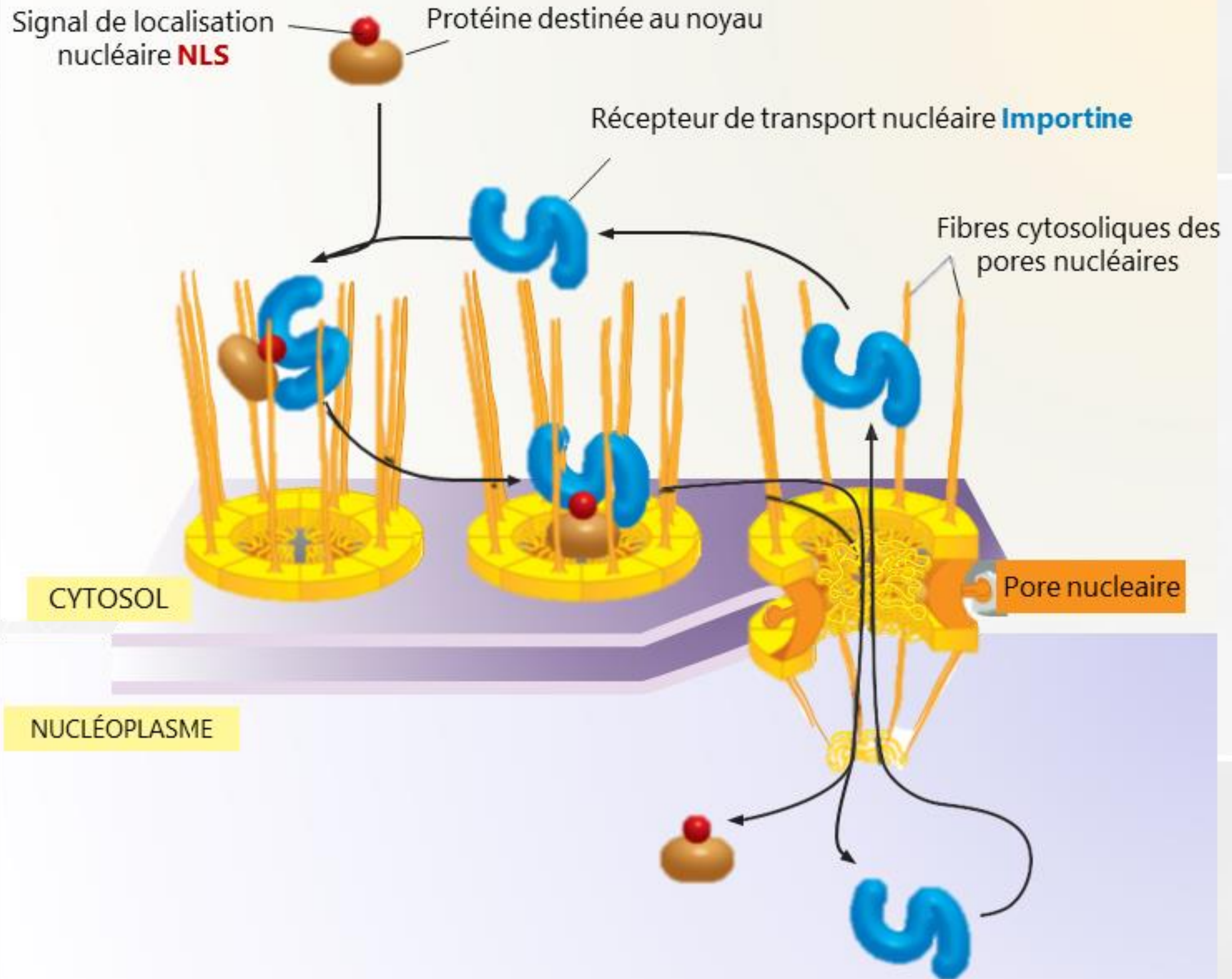


- Les protéines qui sortent du noyau ont une **séquence d'export nucléaire** ou sont **liés** à des ARN

> Les importation de protéines et d'ARN se font grâce à des protéines d'échange:

Importines

Les protéines destinées au noyau sont transportées activement à travers les pores nucléaires



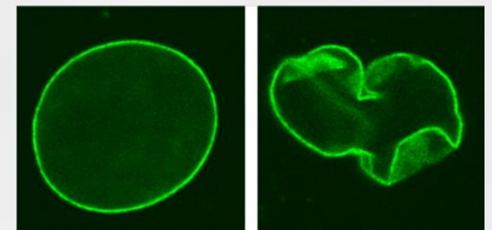
Maladie de progéria :"enfants-vieillards"

Ou le **syndrome de Hutchinson-Gilford**, plus communément appelé progeria du grec "geron", le vieillard, est une maladie génétique rarissime, affectant une naissance sur 4 à 8 millions, caractérisée par un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale.
Elle est due à la mutation de novo (non présente chez les parents) d'un gène). Il n'y a pas de traitement spécifique connu.

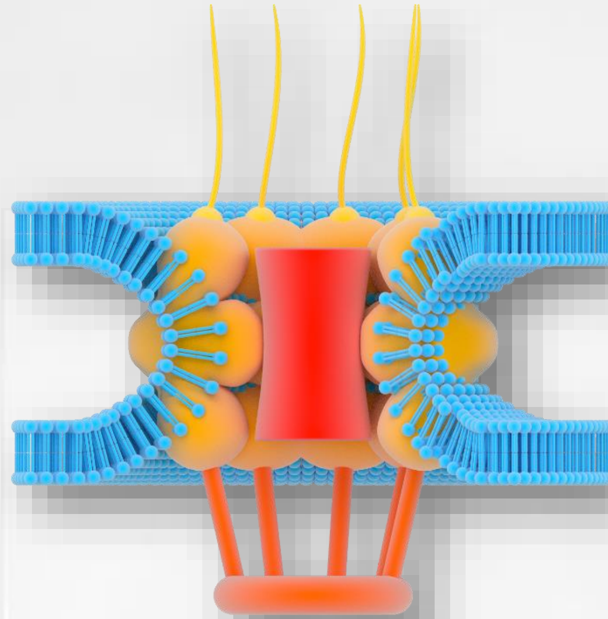


C'est en 2003 qu'une équipe française dirigée par Nicolas Lévy (unité Inserm UMR S 910, faculté de médecine Timone - Université de la Méditerranée) a découvert la version mutée du gène impliquée dans plus de 90 % des cas connus de progeria.
Appelé **LMNA** et situé sur le chromosome 1, le gène code normalement pour des protéines **lamines A** et **C**.

Lorsque la mutation survient, ce gène produit une protéine tronquée (=modifiée), baptisée **progérine**, qui reste ancrée dans la membrane du noyau des cellules, s'y accumule, et entraîne finalement sa déformation et des dysfonctions.



Important à savoir/ à connaitre !

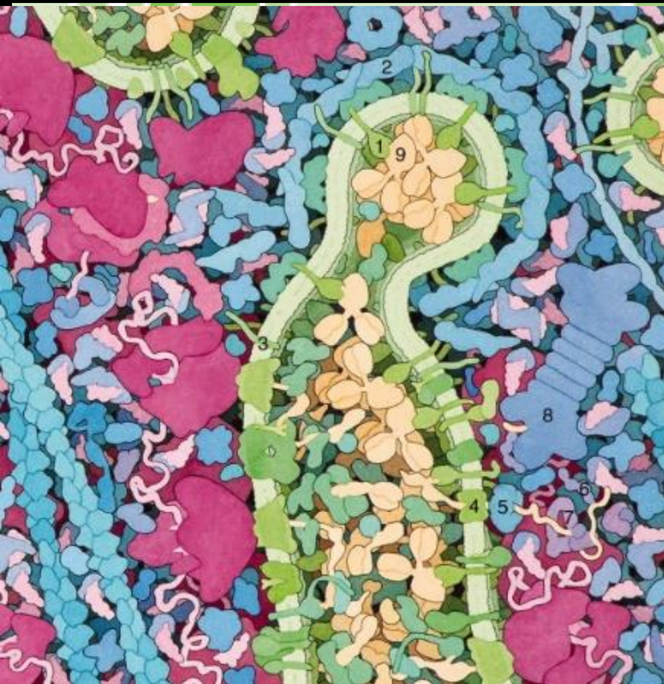


Point cours

– Savoir les éléments composants le noyau.

– Savoir distinguer membrane nucléaire interne de membrane nucléaire externe d’un point de vue structural.

– Connaître l’intérêt des pores nucléaires.

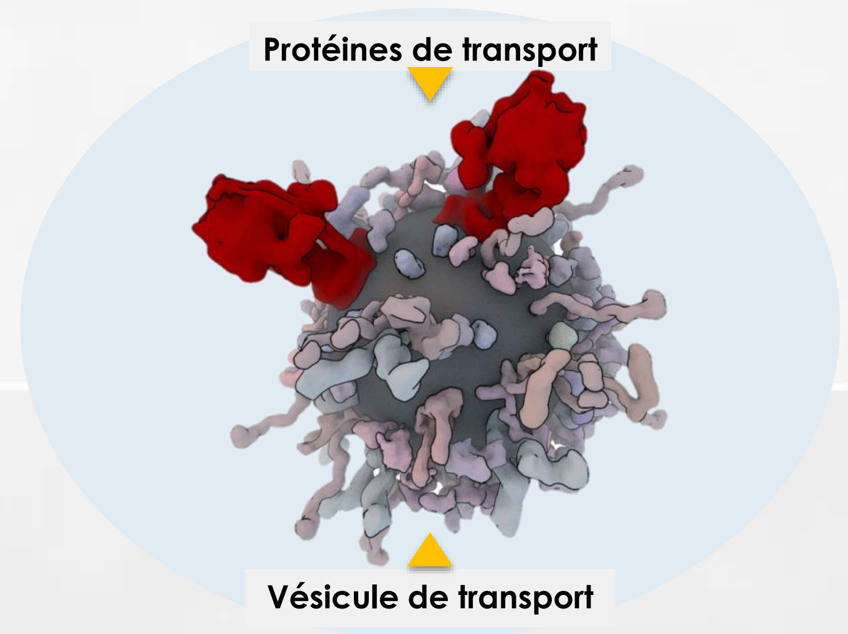




divers compartiments d’entretien

Les endosomes

Les endosomes sont un compartiment membranaire très hétérogène sur le plan morphologique.



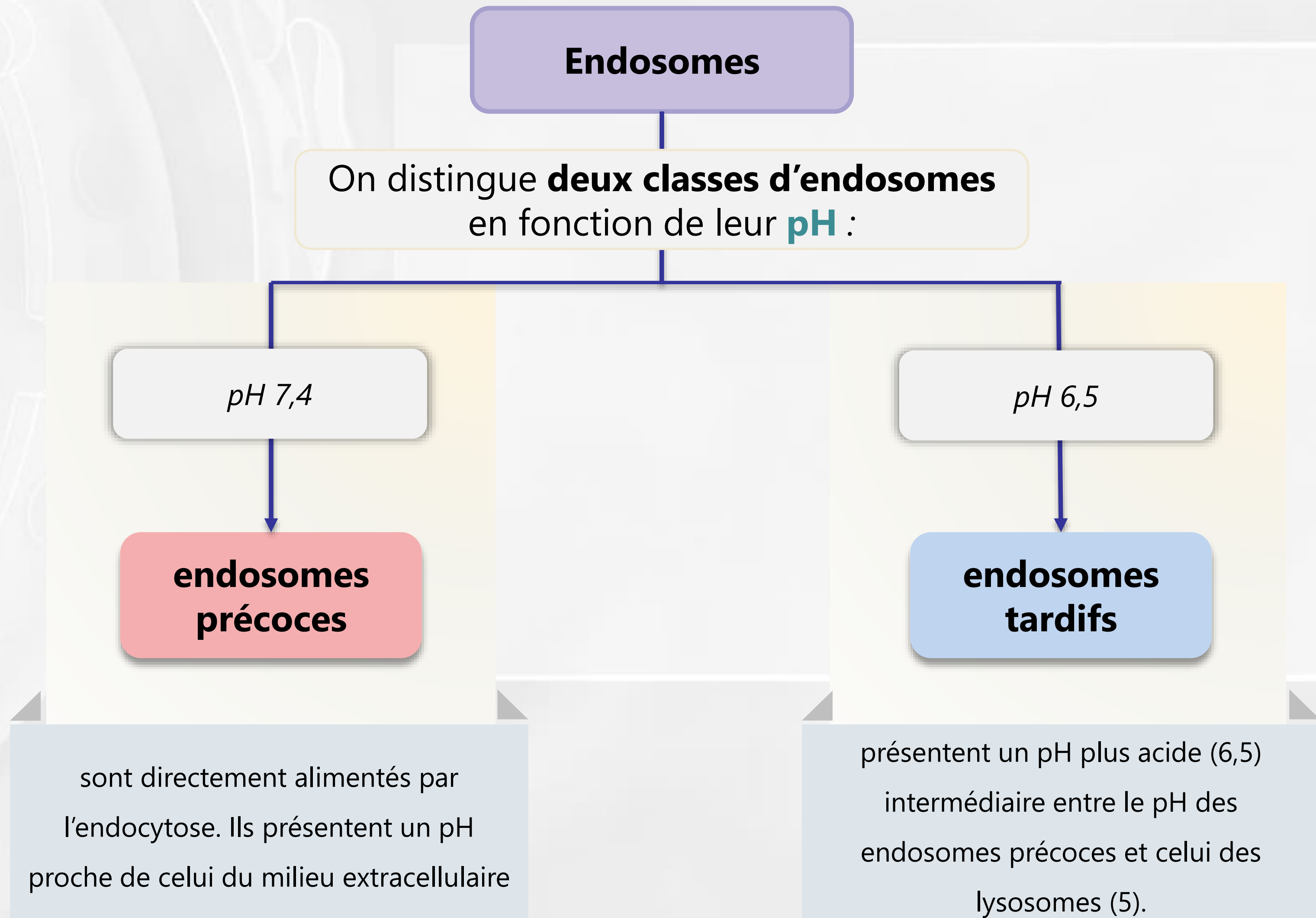
Les endosomes ont plusieurs origines. Ils proviennent :

- **des vésicules d'endocytose issues de la membrane plasmique**. Ces vésicules sont **lisses ou revêtues (clathrine, cavéoline)** et transportent des molécules prélevées dans le milieu extracellulaire ;
- **des vésicules de transport ayant bourgeonné du Golgi *trans* et du TGN**.

Elles leur apportent notamment des **hydrolases acides** et des **pompes à protons (ATPase H^+ type V)**. Grâce à cet apport, **les endosomes se transforment progressivement en lysosomes**.

Le matériel membranaire et soluble des endosomes est transporté vers les lysosomes avec lesquels il peut fusionner.

Classification des endosomes



Maturation des endosomes et corps multivésiculaires

La maturation des endosomes, de précoce en tardif, se produit par la formation de **corps multivésiculaires CMV**.

Ces corps se déplacent vers l'intérieur le long des microtubules.

Les CMV se transforment graduellement en endosomes tardifs, en fusionnant les uns avec les autres

Les endosomes tardifs n'envoient plus de vésicules à la membrane plasmique mais communiquent avec le trans Golgi qui fournit les protéines qui transformeront l'endosome tardif en lysosome.

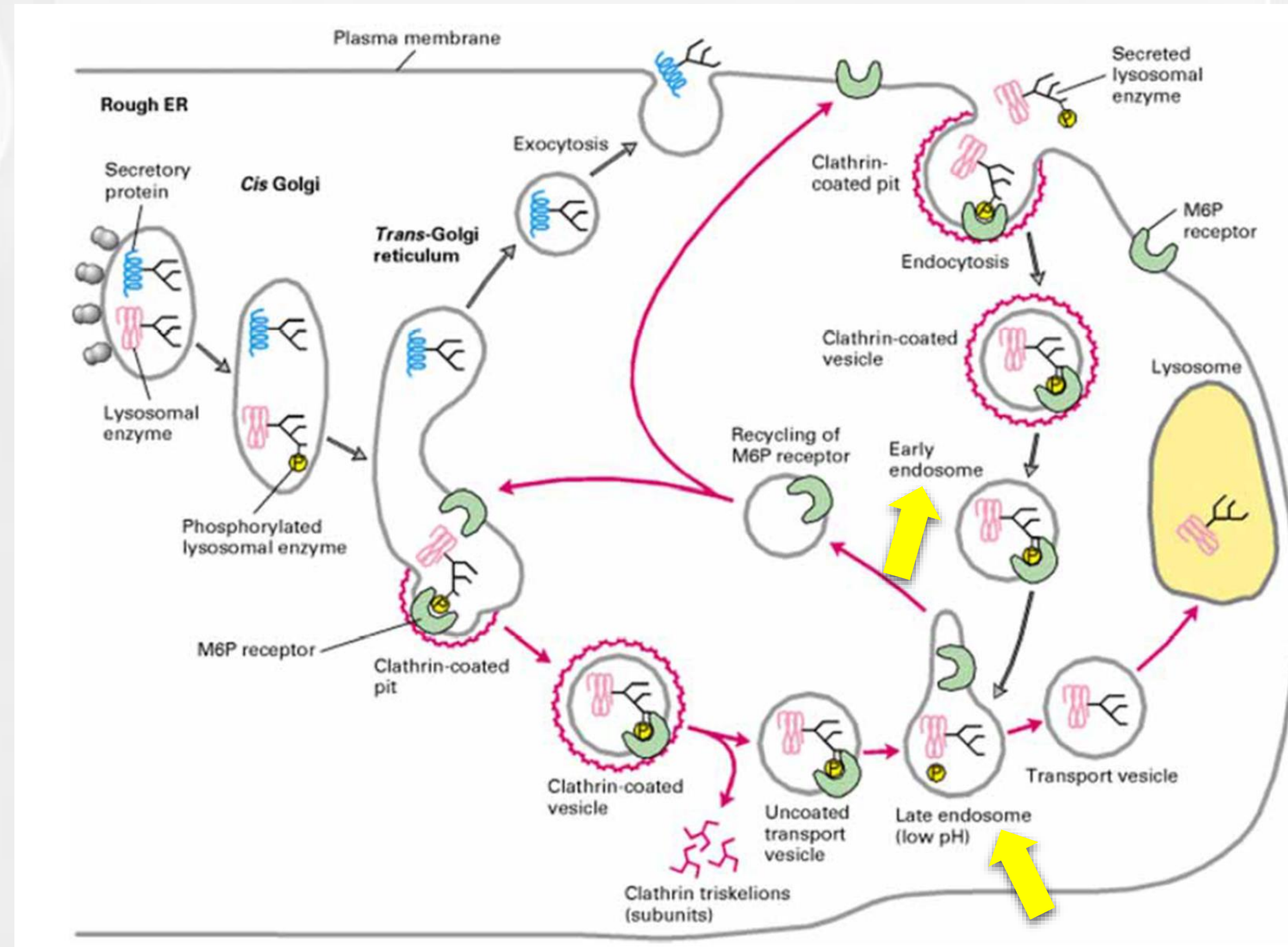
Ainsi, le matériel endocyté se retrouve d'abord dans les endosomes précoces puis dans les endosomes tardifs.

Le phénomène d'acidification est très important pour deux raisons

1) Il permet au **matériel endocyté (ligand) de se décrocher de son récepteur**, dans le cas où l'endocytose est spécifique. Dans ce cas, le récepteur est souvent recyclé vers la membrane plasmique par l'intermédiaire de vésicules bourgeonnant depuis les endosomes précoces.

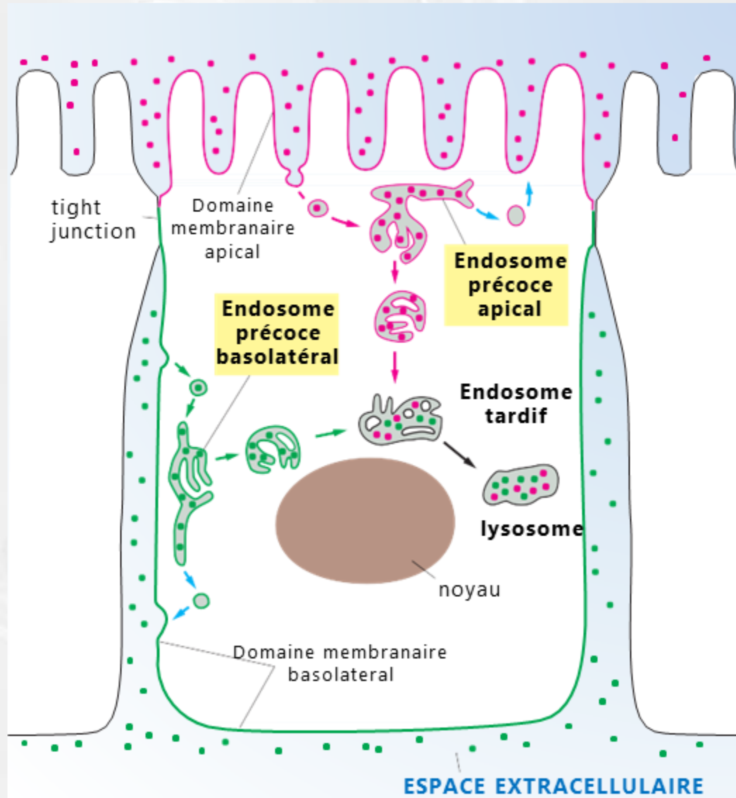
2) Il permet le **fonctionnement optimal des hydrolases** qui commencent à digérer le matériel endocyté.

Sous compartiment de la cellule Permet le tri des molécules internalisé:



Cas particulier de la transcytose

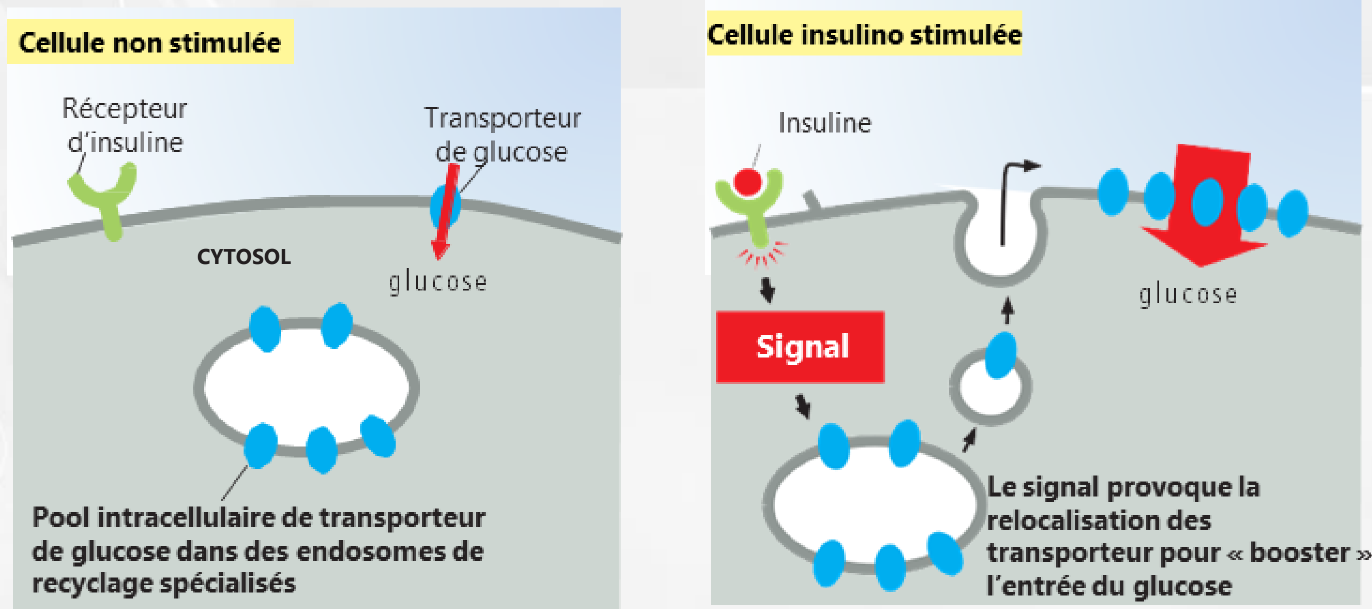
Les deux compartiments endosomaux précoces distincts d’une cellule épithéliale.



Les domaines **basolatéraux** et **apicaux** de la membrane plasmique communiquent avec des compartiments endosomaux précoces séparés

Mais les molécules endocytées depuis les deux domaines, qui ne contiennent pas de signaux pour le recyclage ou la transcytose, se retrouvent dans un compartiment endosomal tardif commun avant d'être digérées dans les lysosomes.

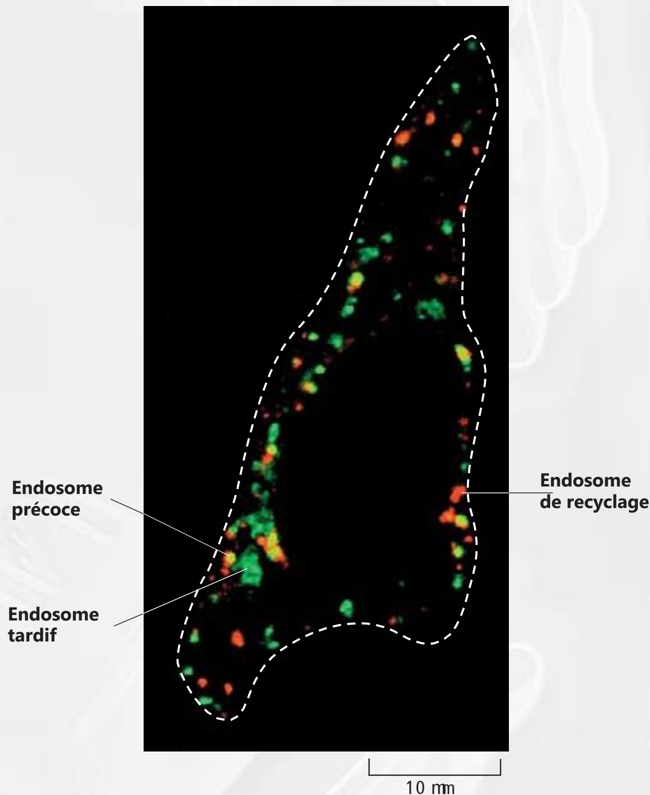
Stockage des protéines de la membrane plasmique dans des endosomes de recyclage.



Le **recyclage** des endosomes peut servir de stock intracellulaire pour des protéines spécialisées de la membrane plasmique, leur permettant d'être mobilisées lorsqu'elles deviennent nécessaires.

L'insuline se liant à son récepteur déclenche l'insertion rapide des transporteurs de glucose dans la membrane plasmique d'une cellule, augmentant considérablement la prise de glucose.

Tri des protéines membranaires dans la voie endocytique.



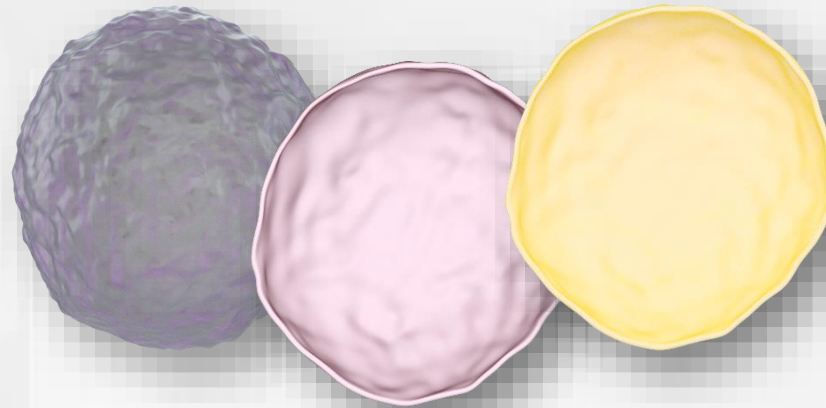
La micrographie montre les deux récepteurs, marqués avec différents colorants fluorescents, 30 min après leur endocytose (récepteurs de la transferrine marqués en rouge et récepteurs aux opiacés marqués en vert). A cet instant, quelques endosomes précoces contiennent encore les deux récepteurs et sont vus en tant que structures jaunes (résultant d'un chevauchement du rouge et du vert).

En revanche, les endosomes de recyclage et tardifs sont sélectivement enrichis en récepteurs de la transferrine ou aux opiacés, respectivement, apparaissant de ce fait en tant que structures rouges et vertes distinctes.

ENDOCYTOSE EN 3D ,,,, MAIS !!!



Important à savoir/ à connaitre !



Point cours

– Savoir définir un endosome.

– Connaître les deux types d'endosomes et savoir décrire leur évolution.

– Savoir faire le lien entre endosome tardif et lysosome.

– Connaître les pH de la lumière des endosomes ainsi que l'intérêt de l'acidification.

Des questions ?